

Información Seleccionada de Seguridad

BRIDION® solución inyectable 100 mg/ml.

Indicaciones terapéuticas

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 2 y 17 años, para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

BRIDION se administró de forma concomitante con bloqueantes neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. La causalidad de los efectos adversos es por lo tanto difícil de evaluar.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en pacientes quirúrgicos fueron tos, complicación de las vías respiratorias por anestesia, complicaciones de la anestesia, hipotensión por procedimiento terapéutico y complicación de una intervención (Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3.519 pacientes únicos a través de una base de datos conjunta de seguridad fase I-III. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo en los que los pacientes recibieron anestesia y/o bloqueantes neuromusculares (1.078 pacientes expuestos a sugammadex frente a 544 expuestos a placebo): [*Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$)*]

- Trastornos del Sistema inmunológico (reacciones de hipersensibilidad); Poco frecuentes.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (tos); Frecuentes.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (Complicación de las vías respiratorias por anestesia, complicaciones de la anestesia, Hipotensión por procedimiento Terapéutico, Complicación de una intervención); Frecuentes.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, en algunos pacientes y voluntarios (para obtener información sobre los voluntarios, ver más adelante Información sobre voluntarios sanos). En ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones fueron notificadas poco frecuentemente, y en los informes poscomercialización 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 acontecimientos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad graves pueden ser mortales.

Complicación de las vías respiratorias por anestesia:

Las complicaciones de las vías respiratorias por anestesia, incluyeron espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación contra el tubo endotraqueal, tos, leves espasmos relacionados con el final de la anestesia o con la extubación, reacción de despertar durante la cirugía, tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, o respiración espontánea del paciente relacionada con el procedimiento anestésico.

Complicación de la anestesia:

Las complicaciones de la anestesia, 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.

Complicación de una intervención:

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

Bradicardia acusada:

Tras la comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia acusada y bradicardia con parada cardíaca pocos minutos después de la administración de sugammadex.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular (n = 2022), se observó una incidencia de 0,20% para la reaparición del bloqueo neuromuscular basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica.

Información sobre voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado y doble ciego, evaluó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos que recibieron hasta 3 dosis de placebo (N=76), de sugammadex 4 mg/Kg (N=151) o de sugammadex 16 mg/Kg (N=148). Las notificaciones de sospecha de hipersensibilidad se establecieron por una comisión independiente. La incidencia de hipersensibilidad establecida fue de un 1,3%, de un 6,6% y de un 9,5% en los grupos placebo, en los de sugammadex 4 mg/Kg y en los de sugammadex 16 mg/Kg, respectivamente. No hubo notificaciones de anafilaxia después de la administración de placebo o de sugammadex 4 mg/Kg. Solo hubo un caso de anafilaxia establecida después de la administración de la primera dosis de sugammadex 16 mg/Kg (incidencia de un 0,7%). Al repetir la dosis de sugammadex, no hubo indicios de aumento de la frecuencia o de la gravedad de la hipersensibilidad.

En la base de datos conjunta de los ensayos en fase I, las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), o muy frecuentes ($\geq 1/10$) y más frecuentes entre los pacientes tratados con sugammadex que en los del grupo placebo, incluyen disgeusia (10,1%), cefalea (6,7%), náuseas (5,6%), urticaria (1,7%), prurito (1,7%), mareo (1,6%), vómitos (1,2%) y dolor abdominal (1,0%).

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes con afecciones pulmonares:

En datos de poscomercialización y en un ensayo clínico específico, en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, se notificó broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares el médico debe estar atento a la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Los pocos datos disponibles en pacientes pediátricos sugieren que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/Kg) es similar al observado en adultos.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se recomienda controlar al paciente en el posoperatorio inmediato para detectar efectos inesperados como la reaparición del bloqueo neuromuscular.

Monitorización de la función respiratoria durante la recuperación:

Es obligatorio aplicar ventilación mecánica a los pacientes hasta que se recupere la respiración espontánea de forma adecuada tras la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular fuera completa, el resto de los medicamentos que se utilizan en el periodo peri y posoperatorio pueden deprimir la función respiratoria, por lo que puede continuar siendo necesaria la aplicación de ventilación mecánica. Si el bloqueo neuromuscular se vuelve a producir tras la extubación, se debe proporcionar ventilación adecuada.

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En ensayos clínicos con pacientes tratados con rocuronio o vecuronio, donde se administró sugammadex utilizando una dosis establecida para la profundidad del bloqueo neuromuscular, se observó una incidencia de un 0,20% para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica. El uso de dosis más bajas que las recomendadas puede producir un riesgo mayor de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial, por lo que no se recomienda.

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=3.519), y en un estudio específico en 1.184 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera/cirugía mayor de reemplazo articular, no hubo efecto clínicamente relevante en la incidencia de complicaciones de hemorragias peri y posoperatorias con sugammadex 4 mg/Kg solo o en combinación con anticoagulantes.

Se debe actuar con precaución cuando se considere la utilización de sugammadex en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para una enfermedad preexistente o concomitante.

No se puede descartar un incremento del riesgo de hemorragias en pacientes:

- con deficiencias hereditarias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K;
- con coagulopatías preexistentes
- tratados con derivados cumarínicos y con un factor INR por encima de 3,5;
- que utilicen anticoagulantes y que reciban una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Si existe necesidad médica de administrar sugammadex a estos pacientes, el anestesiólogo decidirá si los beneficios superan el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas, teniendo en consideración los antecedentes de episodios hemorrágicos de los pacientes y el tipo de cirugía programada. Se recomienda controlar la hemostasia y los parámetros de coagulación si se administra sugammadex a estos pacientes.

Tiempos de espera recomendados para volver a administrar los bloqueantes neuromusculares tras la reversión con sugammadex:

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

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

Después de la readministración de 1,2 mg/Kg de rocuronio en 30 minutos tras la administración de sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular se puede prolongar hasta 4 minutos aproximadamente, y la duración del bloqueo neuromuscular se puede reducir hasta 15 minutos aproximadamente.

En base al modelo farmacocinético (PK), el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la readministración de 0,6 mg/Kg de rocuronio o 0,1 mg/Kg de vecuronio tras la reversión de rutina con sugammadex, debe de ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe de ser 1,2 mg/Kg.

Readministración de rocuronio o vecuronio tras la reversión inmediata (16 mg/Kg de sugammadex): En casos muy raros en los que se pueda requerir, se recomienda un tiempo de espera de 24 horas.

Si se necesitara administrar un bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debe utilizar un **bloqueante neuromuscular no esteroideo**. 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.

Anestesia superficial:

En los ensayos clínicos, en los casos en los que se revirtió de forma intencionada el bloqueo neuromuscular durante la anestesia, se observaron ocasionalmente signos de anestesia superficial (movimientos, tos, espasmos faciales y succión del tubo endotraqueal). Si se revierte el bloqueo neuromuscular mientras se continúa con la anestesia, se deben administrar otras dosis de anestésico y/u opioide en la forma que esté indicada clínicamente.

Bradicardia acusada:

En casos raros, se ha observado bradicardia acusada pocos minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. En ocasiones, la bradicardia puede producir una parada cardíaca. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para evitar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si se observa bradicardia clínicamente significativa, se debe administrar un tratamiento con anti-colinérgicos, tal como atropina.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia

hepática grave se deben tratar con gran precaución. En caso de que la insuficiencia hepática se acompañe de coagulopatía ver la información del efecto sobre la hemostasia.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se ha investigado sugammadex en pacientes que han recibido rocuronio o vecuronio en la UCI.

Reversión del bloqueo neuromuscular de otros medicamentos que no sean rocuronio o vecuronio:

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por bloqueantes neuromusculares **no esteroideos** tales como la succinilcolina o los derivados benzilisoquinólicos.

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares **esteroideos** que no sean el rocuronio o el vecuronio, ya que no se dispone de datos de eficacia y seguridad en estos casos. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda utilizar sugammadex en esta situación.

Retraso de la recuperación:

Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tal como cardiopatías, edad avanzada, o estados edematosos (por ejemplo, insuficiencia hepática grave), se pueden asociar con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad (que incluyen reacciones anafilácticas) y deben tomar las precauciones necesarias.

Sodio: Este medicamento contiene hasta 9,7 mg de sodio por mL, equivalente a 0,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Sobredosis

Durante los ensayos clínicos, se notificó un caso de sobredosis accidental con 40 mg/Kg sin que se produjera ninguna reacción adversa significativa. En estudios de tolerancia en humanos sugammadex se administró en dosis de hasta 96 mg/Kg. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con la dosis ni reacciones adversas graves.

Sugammadex se puede eliminar 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 en un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.