BRYONY®
sugamadex sódico

Solução injetável e Solução para diluição para infusão

União Química

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável e Solução para diluição para infusão 100 mg/mL: embalagem contendo 10 frascos-ampola de 2 mL (200 mg) de solução.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

sugamadex sódico ..... 108,780 mg*

Excipientes: ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para injetáveis.

* 108,780 mg de sugamadex sódico equivale a 100 mg de sugamadex.

Cada mL contém 9,7 mg de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BRYONY é indicado para proporcionar a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio em pacientes adultos e pediátricos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O sugamadex pode ser administrado em vários momentos após a administração de brometo de rocurônio ou vecurônio.

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular profundo

Em um estudo preliminar, os pacientes foram designados de modo randômico para grupos de tratamento com rocurônio ou vecurônio. Após a última dose de rocurônio ou vecurônio, em 1-2 PTCs (contagens pós-tetânicas), foram administrados em ordem randômica 4 mg/kg de sugamadex ou 70 mcg/kg de neostigmina. O tempo a partir do início da administração de sugamadex ou neostigmina para recuperação da razão T4/T1 de 0,9 foi o seguinte (Tabela 1):

Tabela 1. Tempo (em minutos) a partir da administração de sugamadex ou neostigmina em bloqueio neuromuscular profundo (1-2 PTCs), após rocurônio ou vecurônio, para recuperar a razão T_4/T_1 de 0,9.

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema de tratamento	
	Sugamadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 mcg/kg)
Rocurônio		
N	37	37
Média (minutos)	2,7	49,0
Variação	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecurônio		
N	47	36
Média (minutos)	3,3	49,9
Variação	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular moderado

Em outro estudo preliminar, os pacientes foram designados de modo randômico para grupos de tratamento com rocurônio ou vecurônio. Após a última dose de rocurônio ou vecurônio, no reaparecimento de T_2, foram administrados em ordem randômica 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. O tempo a partir do início da administração de sugamadex ou neostigmina para recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 foi o seguinte (Tabela 2):

Tabela 2. Tempo (em minutos) a partir da administração de sugamadex ou neostigmina no reaparecimento de T_2, após dose de rocurônio ou vecurônio, para recuperar a razão T_4/T_1 de 0,9.

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema de tratamento	
	Sugamadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
Rocurônio		
N	48	48
Média (minutos)	1,4	17,6
Variação	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecurônio		
N	48	45
Média (minutos)	2,1	18,9
Variação	1,2-64,2	2,9-76,2

A reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio proporcionada pelo sugamadex foi comparada com a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por cisatracúrio proporcionada pela neostigmina. No reaparecimento de T_2 foram administrados 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. O sugamadex proporcionou reversão mais rápida do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio em comparação com a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por cisatracúrio proporcionada pela neostigmina (Tabela 3).

Tabela 3. Tempo (em minutos) a partir da administração de sugamadex ou neostigmina no reaparecimento de T_2, após dose de rocurônio ou cisatracúrio, para recuperar a razão T_4/T_1 de 0,9.

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema de tratamento	
	Rocurônio e sugamadex (2 mg/kg)	Cisatracúrio e neostigmina (50 mcg/kg)
N	34	39
Média (minutos)	1,9	7,2
Variação	0,7-6,4	4,2-28,2

Reversão imediata

O tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular induzido por succinilcolina (1 mg/kg) foi comparado com o da recuperação induzida por sugamadex (16 mg/kg, 3 minutos mais tarde) a partir do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio (1,2 mg/kg). Os resultados estão na Tabela 4.

Tabela 4. Tempo (em minutos) a partir da administração de rocurônio e sugamadex ou de succinilcolina para a recuperação de T_1 10%.

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema de tratamento	
	Rocurônio e sugamadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Média (minutos)	4,2	7,1
Variação	3,5-7,7	3,7-10,5

Em uma análise dos dados agrupados foram relatados os seguintes tempos de recuperação para 16 mg/kg de sugamadex após 1,2 mg/kg de brometo de rocurônio (Tabela 5):

Tabela 5. Tempo (em minutos) a partir da administração de sugamadex em 3 minutos após a de rocurônio para recuperar a razão T_4/T_1 de 0,9, 0,8 ou 0,7.

N	**T_4/T_1 de 0,9** 65	**T_4/T_1 de 0,8** 65	**T_4/T_1 de 0,7** 65
Média (minutos)	1,5	1,3	1,1
Variação	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Comprometimento renal

Dois estudos abertos compararam a eficácia e a segurança de sugamadex em pacientes cirúrgicos com e sem comprometimento renal grave. Em um estudo, o sugamadex foi administrado após a indução de bloqueio por rocurônio em 1-2 PTCs (4 mg/kg; N = 68); no outro, o sugamadex foi administrado no reaparecimento de T_2 (2 mg/kg; N = 30). A recuperação do bloqueio neuromuscular foi modestamente mais longa para pacientes com comprometimento renal grave em relação aos pacientes sem comprometimento renal. Nenhum resíduo ou recorrência de bloqueio neuromuscular foram relatados por pacientes com comprometimento renal grave nesses estudos.

Efeitos sobre o intervalo QTc

Em três estudos clínicos dedicados (N = 287), o sugamadex isoladamente, em combinação com rocurônio ou vecurônio e em combinação com propofol ou sevoflurano não foi associado a prolongamento de QT/QTc clinicamente relevante. Os resultados de ECG integrado e eventos adversos de estudos de Fase 2-3 embasam essa conclusão.

Pacientes com obesidade mórbida:

Um estudo realizado com 188 pacientes diagnosticados com obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40 kg/m^2) investigou o tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular moderado ou profundo induzido por rocurônio ou vecurônio. Os pacientes receberam 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugamadex, conforme apropriado para o nível de bloqueio, dosados de acordo com o peso corporal real ou peso corporal ideal, de forma aleatória, duplo-cego. Agrupados em profundidade de bloqueio e agente bloqueador neuromuscular, o tempo médio de recuperação para uma razão de "sequência de quatro estímulos" (train-of-four - TOF) ≥ 0,9 em pacientes tratados de acordo com o peso corporal real (1,8 minutos) foi estatisticamente significativamente mais rápido (p <0,0001) em comparação com pacientes dosados de acordo com o peso corporal ideal (3,3 minutos).

Pacientes com doença sistêmica grave

Um estudo realizado com 331 pacientes que foram avaliados como ASA classe 3 ou 4 investigou a incidência de arritmias emergentes do tratamento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal ou outras arritmias cardíacas) após a administração de sugamadex. Nos pacientes que receberam sugamadex (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 16 mg/kg), a incidência de arritmias emergentes do tratamento foi geralmente semelhante à neostigmina (50 µg/kg até dose máxima de 5 mg) + glicopirrolato (10 µg/kg até dose máxima de 1 mg). A porcentagem de pacientes com bradicardia sinusal emergente do tratamento foi significativamente menor (p = 0,026) no grupo sugamadex 2 mg/kg em comparação com o grupo neostigmina. A porcentagem de pacientes com taquicardia sinusal emergente do tratamento foi significativamente menor nos grupos sugamadex 2 mg/kg e 4 mg/kg em comparação com o grupo neostigmina (p = 0,007 e 0,036, respectivamente). O perfil de segurança nos pacientes ASA classe 3 e 4 foi geralmente semelhante ao dos pacientes adultos nos estudos combinados de fase 1 a 3; portanto, nenhum ajuste de dose é necessário. Veja "**9. REAÇÕES ADVERSAS**".

População pediátrica

2 a <17 anos de idade:

Um estudo com 288 pacientes com idade entre 2 e <17 anos investigou a segurança e eficácia de sugamadex versus neostigmina como agente de reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio. A recuperação do bloqueio moderado para uma taxa de TOF ≥ 0,9 foi significativamente mais rápida no grupo sugamadex 2 mg/kg em comparação com o grupo neostigmina (média geométrica de 1,6 minutos para sugamadex 2 mg/kg e 7,5 minutos para neostigmina, proporção de médias geométricas 0,22, IC 95% (0,16, 0,32), (p <0,0001)). O sugamadex 4 mg/kg obteve reversão do bloqueio profundo com média geométrica de 2,0 minutos, resultados semelhantes aos observados em adultos. Esses efeitos foram consistentes para todas as coortes de idade estudadas (2 a <6; 6 a <12; 12 a <17 anos de idade) e para rocurônio e vecurônio. Veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**".

Nascimento a <2 anos de idade:

Um estudo com 145 pacientes randomizados desde o nascimento até < 2 anos de idade investigou a segurança e eficácia de sugamadex versus neostigmina como um agente de reversão para bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio. O tempo para recuperação neuromuscular foi significativamente mais rápido (p = 0,0002) em participantes tratados com sugamadex 2 mg/kg em comparação com neostigmina (mediana de 1,4 minutos para sugamadex 2 mg/kg e 4,4 minutos para neostigmina; razão de risco = 2,40, IC de 95%: 1,37, 4,18). Sugamadex 4 mg/kg atingiu recuperação neuromuscular rápida com uma mediana de 1,1 minutos. Esses efeitos foram consistentes para todas as coortes etárias estudadas (nascimento a 27 dias; 28 dias a <3 meses; 3 meses a <6 meses e 6 meses a <2 anos) e para rocurônio e vecurônio. Veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**".

Referências bibliográficas:

1. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110:1020-5.

2. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109:816-24.

3. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(1):64-73.

4. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium- induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jul 30.[Epub ahead of print] doi: 10.1097/EJA.0b013e32833d56b7.

5. Lemmens HJM, El-Orbany MI, Berry J, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiology*. 2010 [In press].

6. Horrow JC, Li W, Blobner M, Lombard J, Speek M, DeAngelis M, Herring WJ. Actual versus ideal body weight dosing of sugammadex in morbidly obese patients offers faster reversal of rocuronium- or vecuronium-induced deep or moderate neuromuscular block: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiology* 2021 v. 21-62

7. W. Joseph Herring, Yuki Mukai, Aobo Wang, Jeannine Lutkiewicz, John F. Lombard1, Li Lin, Molly Watkins, David M. Broussard and Manfred Blobner. A randomized trial evaluating the safety profile of sugammadex in high surgical risk ASA physical class 3 or 4 participants. BMC Anesthesiol. 2021 21:259.

8. Study P089 - A Phase 4 Double-Blinded, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sugammadex (MK-8616) for Reversal of Neuromuscular Blockade in Pediatric Participants. Clinical Study Report P089MK8616, July 2020. Module 5.3.6.

9. W. Joseph Herring, Yuki Mukai, Aobo Wang, Maria Matuszczak, Vera Saldien, Heather Leibensperger, Marcel Speek, Rebecca Wrishko, Angela Gee, Edith Mensah-Osman. Randomized Clinical Trial of Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade in Children Aged Birth to <2 Years. The Anesthesiology annual meeting abstract. 24-SA-6967-ASAHQ.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: todos os outros produtos terapêuticos, código ATC: V03AB35.

Mecanismo de ação: o sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada, um agente reversor do bloqueio neuromuscular de ligação seletiva. Ele forma um complexo com os agentes bloqueadores neuromusculares rocurônio ou vecurônio no plasma e reduz a quantidade desse agente disponível para ligar-se aos receptores

nicotínicos na junção neuromuscular. Isso resulta na reversão do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio.

Efeitos farmacodinâmicos: o sugamadex foi administrado em doses variando de 0,5 mg/kg a 16 mg/kg nos estudos de resposta à dose de bloqueio induzido por rocurônio (0,6; 0,9; 1,0 e 1,2 mg/kg de brometo de rocurônio com e sem doses de manutenção) e bloqueio induzido por vecurônio (0,1 mg/kg de brometo de vecurônio com ou sem doses de manutenção) em diferentes tempos/profundidades de bloqueio. Nesses estudos, observou-se uma nítida relação entre a dose administrada e sua resposta.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos do sugamadex foram calculados a partir da soma total das concentrações de sugamadex ligado e não ligado ao complexo. Considera-se que os parâmetros farmacocinéticos como a depuração e o volume de distribuição são os mesmos para sugamadex ligado e não ligado ao complexo em indivíduos anestesiados.

Distribuição: o volume de distribuição de sugamadex observado no estado de equilíbrio é de aproximadamente 11 a 14 litros em pacientes adultos com função renal normal (com base em uma análise farmacocinética convencional não compartimental). O sugamadex e o complexo de sugamadex e rocurônio não se ligam às proteínas plasmáticas nem aos eritrócitos, conforme demonstrado *in vitro* utilizando plasma humano masculino e sangue total. O sugamadex apresenta cinética linear na variação de doses de 1 a 16 mg/kg quando administrado por via venosa em dose em bolo.

Metabolismo: nos estudos pré-clínicos e clínicos não foram detectados metabólitos do sugamadex e apenas a excreção renal do medicamento inalterado foi observada como via de eliminação.

Eliminação: em pacientes adultos com função renal normal anestesiados, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do sugamadex é de cerca de 2 horas e a depuração plasmática estimada é de cerca de 88 mL/min. Um estudo de balanço de massa demonstrou que > 90% da dose foi excretada dentro de 24 horas. Da dose administrada, 96% foi excretada na urina, quantidade da qual pelo menos 95% poderia ser atribuída ao sugamadex inalterado. A excreção através das fezes ou do ar expirado foi menor que 0,02% da dose administrada. A administração do sugamadex a voluntários sadios resultou em eliminação renal aumentada do rocurônio sob a forma de complexo.

Farmacocinética em populações especiais

Comprometimento renal e idade

Em um estudo de farmacocinética comparando pacientes com comprometimento renal grave e pacientes com função renal normal, os níveis plasmáticos do sugamadex foram similares durante a primeira hora após a dose e, a partir daí, diminuíram mais rapidamente no grupo controle.

A exposição total ao sugamadex foi prolongada, levando a uma exposição 17 vezes maior em pacientes com comprometimento renal grave.

Concentrações baixas de sugamadex são detectáveis por pelo menos 48 horas após sua administração em pacientes com insuficiência renal grave. Os parâmetros farmacocinéticos previstos do sugamadex por grupo de idade e função renal com base em modelos compartimentais são apresentados a seguir:

Em um segundo estudo que comparou indivíduos com insuficiência renal moderada ou grave a indivíduos com função renal normal, a depuração de sugamadex diminuiu progressivamente e a $t_{1/2}$ foi progressivamente prolongada, com declínio da função renal. A exposição foi 2 e 5 vezes maior em indivíduos com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente. As concentrações de sugamadex não foram mais detectáveis 7 dias após a dose em indivíduos com insuficiência renal grave.

Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos de sugamadex estratificados por idade e função renal é apresentado a seguir:

Tabela 6. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do sugamadex estratificados por idade e função renal

Características selecionadas dos pacientes				**Parâmetros PK médios previstos (CV* %)**		
Dados demográficos Idade Peso Corporal	Função renal Depuração de creatinina (mL/min)			Depuração (mL/min)	Volume de distribuição no estado de equilíbrio (L)	Meia-vida de eliminação (h)
Adultos	Normal		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 anos 75 kg	Comprometida	Leve	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Moderada	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Grave	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Idosos	Normal		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 anos 75 kg	Comprometida	Leve	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Moderada	30	29 (26)	15	6.9 (25)
		Grave	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Adolescentes	Normal		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 anos 56 kg	Comprometida	Leve	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Moderada	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Grave	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Segunda infância	Normal		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 anos 28 kg	Comprometida	Leve	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Moderada	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Grave	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Primeira infância	Normal		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 anos 15 kg	Comprometida	Leve	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Moderada	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Grave	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Criança pequena	Normal		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 anos 11 kg	Comprometida	Leve	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Moderada	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Grave	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Bebê	Normal		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 meses 7,9 kg	Comprometida	Leve	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Moderada	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Grave	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)

Neonato	Normal		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dias 3,8 kg	Compro-metida	Leve	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Mode-rada	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Grave	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV = coeficiente de variação

Sexo

Não foram observadas diferenças com relação ao sexo.

Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos em um estudo com indivíduos japoneses e caucasianos sadios. Dados limitados não indicam diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre negros americanos ou africanos.

Peso corporal

A análise farmacocinética de pacientes adultos e idosos mostrou que não há relação clinicamente significativa da depuração e do volume de distribuição com o peso corporal.

Obesidade

Em um estudo clínico em pacientes com obesidade mórbida, as dosagens de 2 mg/kg e 4 mg/kg de sugamadex foram administradas de acordo com o peso corporal real (n = 76) ou o peso corporal ideal (n = 74). A exposição ao sugammadex aumentou de maneira linear, dose-dependente, seguindo a administração de acordo com o peso corporal real ou peso corporal ideal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes obesos mórbidos e a população em geral.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos devido ao uso pretendido de uma dose única de sugamadex e à ausência de potencial genotóxico.

O sugamadex na dose de 500 mg/kg/dia não comprometeu a fertilidade masculina ou feminina em ratos, representando exposições sistêmicas aproximadamente 6 a 50 vezes maiores em comparação com as exposições humanas nos níveis de dose recomendados. Além disso, não foram observadas alterações morfológicas nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicidade de 4 semanas em ratos e cães. O sugamadex não foi teratogênico em ratos ou coelhos.

O sugamadex é rapidamente eliminado nas espécies de uso pré-clínicos, embora seu resíduo tenha sido observado em ossos e dentes de ratos jovens. Estudos pré-clínicos em ratos adultos jovens e maduros demonstram que o sugamadex não afeta negativamente a cor dos dentes ou a qualidade do osso, a estrutura ou o metabolismo ósseo. O sugamadex não apresenta nenhum efeito sobre a reparação da fratura e remodelação óssea.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao componente ativo ou a quaisquer dos excipientes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitorização da função respiratória durante a recuperação

O suporte ventilatório para os pacientes é obrigatório até que a respiração espontânea adequada seja restaurada após a reversão do bloqueio neuromuscular. Mesmo se a recuperação do bloqueio neuromuscular for completa, outros fármacos usados nos períodos peri- e pós-cirúrgico podem deprimir a função respiratória e, portanto, o suporte ventilatório pode ainda ser requerido. Se houver recorrência do bloqueio neuromuscular após a extubação, deve ser fornecida ventilação adequada.

Efeitos sobre a hemostasia

Em um estudo em voluntários, as doses de sugamadex de 4 mg/kg e 16 mg/kg resultaram em prolongações médias máximas de TTPa de 17 e 22%, respectivamente, e de TP(RNI) em 11 e 22%, respectivamente. Essas prolongações médias limitadas de TTPa e TP(RNI) foram de curta duração (≤ 30 minutos). Com base nos bancos de dados clínicos (N = 3.519), não houve efeito clinicamente relevante do sugamadex isoladamente ou em combinação com anticoagulantes sobre a incidência de complicações hemorrágicas nos períodos peri- ou pós-cirúrgico.

Em um estudo específico conduzido em 1.184 pacientes cirúrgicos que foram concomitantemente tratados com um anticoagulante, aumentos pequenos e transitórios foram observados no TTPa e no TP(RNI) associados a sugamadex 4 mg/kg, o que não representou aumento de risco de hemorragia com sugamadex em comparação com o tratamento usado.

Nos experimentos *in vitro*, prolongamento adicional de TTPa e TP foi observado com sugamadex em combinação com antagonistas da vitamina K, heparina não fracionada, heparinoides de baixo peso molecular, rivaroxabana e dabigatrana. Considerando a natureza transitória do prolongamento limitado de TTPa e TP causado pelo sugamadex isoladamente imediatamente após esses anticoagulantes, é improvável que o sugamadex apresente um risco aumentado de hemorragia.

Como o risco de sangramento não foi estudado sistematicamente em doses de sugamadex maiores que 4 mg/kg, os parâmetros de coagulação devem ser cuidadosamente monitorados de acordo com a prática clínica de rotina em pacientes com coagulopatias conhecidas e em pacientes em uso de anticoagulantes que recebam uma dose de 16 mg/kg de sugamadex.

Recorrência do bloqueio neuromuscular

Nos estudos clínicos com indivíduos tratados com rocurônio ou vecurônio em que sugamadex foi administrado utilizando-se uma dose marcada para a profundidade do bloqueio neuromuscular (N = 2.022), uma incidência de 0,20% de recorrência de bloqueio neuromuscular foi observada, com base no monitoramento neuromuscular ou em evidência clínica. O uso de doses inferiores às recomendadas pode levar a um aumento do risco de recorrência do bloqueio neuromuscular após a reversão inicial e, portanto, não é recomendado (veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**" e "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").

Tempo de espera para a readministração de agentes bloqueadores neuromusculares após a reversão com sugamadex:

Tabela 7: Readministração de rocurônio ou vecurônio após reversão (até 4 mg/kg de sugamadex):

Tempo mínimo de espera	ABNM e dose a ser administrada
5 minutos	Rocurônio 1,2 mg/kg
4 horas	Rocurônio 0,6 mg/kg ou 0,1 mg/kg vecurônio

Quando rocurônio 1,2 mg/kg é administrado dentro de 30 minutos após a reversão com BRYONY, o início do bloqueio neuromuscular pode ser postergado até aproximadamente 4 minutos e a duração do bloqueio neuromuscular pode ser encurtada até aproximadamente 15 minutos. Com base no modelo de farmacocinética, o tempo de espera recomendado em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado para reutilização de 0,6 mg/kg de rocurônio ou 0,1 mg/kg de vecurônio após a reversão de rotina com sugamadex deve ser de 24 horas. Se um período de espera menor é exigido, a dose de rocurônio para um novo bloqueio neuromuscular deve ser de 1,2 mg/kg.

Readministração de rocurônio ou vecurônio após reversão imediata (16 mg/kg de sugamadex): Para casos muito raros em que isso pode ser exigido, sugere-se um tempo de espera de 24 horas.

Se for requerido bloqueio neuromuscular antes de ter passado o tempo de espera recomendado, deve-se usar um **agente bloqueador neuromuscular não esteroidal**. O início de ação de um agente bloqueador neuromuscular despolarizante pode ser mais lento do que o esperado, devido a uma fração substancial de receptores nicotínicos pós-juncionais que pode ainda estar ocupada pelo agente bloqueador neuromuscular.

Insuficiência renal

O sugamadex não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo aqueles que necessitam de diálise (veja "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**").

Interações devido ao efeito prolongado de rocurônio ou vecurônio

Quando fármacos que potencializam o bloqueio neuromuscular são utilizados no pós-cirúrgico, deve ser dada atenção especial à possibilidade de recorrência do bloqueio neuromuscular. Consulte as bulas de rocurônio e vecurônio para verificar a relação de fármacos específicos que potencializam o bloqueio neuromuscular. Em caso de recorrência do bloqueio neuromuscular, o paciente poderá necessitar de ventilação mecânica e readministração do sugamadex (veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**").

Potenciais interações

- Interações de captura:

Em virtude da administração do sugamadex, determinados fármacos podem se tornar menos eficazes por causa da diminuição das concentrações plasmáticas (livres) (veja "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS – Anticoncepcionais hormonais**").

Quando forem observadas essas situações, adverte-se que o médico deve considerar a readministração do fármaco, a administração de um fármaco equivalente terapeuticamente (preferivelmente, de uma classe química diferente) e/ou a adoção de intervenções não farmacológicas apropriadas.

- Interações de deslocamento:

Em virtude da administração de determinados fármacos após o sugamadex, teoricamente, o rocurônio ou o vecurônio podem ser deslocados do sugamadex. Atualmente, são esperadas apenas interações de deslocamento para poucos fármacos (toremifeno e ácido fusídico) (veja "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). Consequentemente, a recorrência do bloqueio neuromuscular pode ser observada. Nessa situação, o paciente deve ser ventilado. A administração do fármaco que causou o deslocamento deve ser interrompida caso seja uma infusão. Em situações nas quais potenciais interações de deslocamento são previstas, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais de recorrência do bloqueio neuromuscular (aproximadamente por até 15 minutos) após a administração parenteral de outro medicamento que ocorra dentro do período de 7,5 horas após a administração do sugamadex.

Anestesia leve

Quando o bloqueio neuromuscular foi revertido intencionalmente na metade da anestesia em estudos clínicos, notaram-se, ocasionalmente, sinais de anestesia leve (movimentos, tosse, caretas e sucção do tubo traqueal).

Se o bloqueio neuromuscular for revertido enquanto a anestesia prossegue, doses adicionais de anestésico e/ou opioides deverão ser administradas conforme clinicamente indicado.

Bradicardia relevante

Em raras circunstâncias, tem sido observada bradicardia relevante alguns minutos após a administração de sugamadex para reversão do bloqueio neuromuscular. Casos isolados de bradicardia com parada cardíaca foram reportados (veja "**9. REAÇÕES ADVERSAS**"). Os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações hemodinâmicas durante e após a reversão do bloqueio neuromuscular. O tratamento com agentes anticolinérgicos tais como atropina deve ser administrado caso seja observada bradicardia clinicamente relevante.

Insuficiência hepática

O sugamadex não é metabolizado nem excretado pelo fígado; portanto, não foram realizados estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática grave devem ser tratados com mais cautela. No caso de a insuficiência hepática ser acompanhada por coagulopatia, deve-se consultar informações sobre o efeito na hemostasia.

Uso em unidades de terapia intensiva

Não houve pesquisa sobre o uso de sugamadex em pacientes recebendo rocurônio ou vecurônio em unidades de terapia intensiva.

Uso para reverter efeitos de outros agentes bloqueadores neuromusculares que não o rocurônio e o vecurônio

O sugamadex não deve ser utilizado para reverter o bloqueio induzido por agentes bloqueadores neuromusculares **não esteroidais**, tais como a succinilcolina ou compostos benzilisoquinolínicos.

O sugamadex não deve ser utilizado para reverter o bloqueio neuromuscular induzido por agentes bloqueadores neuromusculares **esteroidais** que não o rocurônio ou o vecurônio, uma vez que não se dispõe de dados de eficácia e segurança para essas situações. Dados limitados estão disponíveis sobre a reversão do bloqueio induzido por pancurônio, mas adverte-se não utilizar o sugamadex nessa situação.

Atraso na recuperação

Condições associadas com tempo de circulação prolongado, tais como doenças cardiovasculares, idade avançada (veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**") ou estado edematoso (por exemplo, insuficiência hepática grave) podem estar associadas com tempos de recuperação mais longos.

Hipersensibilidade a medicamentos

Os médicos devem estar preparados para a possibilidade de ocorrerem reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas) e adotar as precauções necessárias (veja "**9. REAÇÕES ADVERSAS**").

Pacientes sob dieta controlada de sódio

Cada mL da solução contém 9,7 mg de sódio. A dose de 23 mg de sódio é considerada essencialmente livre de sódio. Se for necessária a administração de mais do que 2,4 mL da solução, isso deve ser levado em consideração para pacientes sob dieta controlada de sódio.

Gravidez Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se dispõe de dados clínicos sobre gestantes expostas ao sugamadex. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Recomenda-se cautela ao administrar sugamadex em gestantes.

Lactação

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Não se sabe se o sugamadex é excretado no leite humano. Estudos em animais mostraram que o sugamadex é excretado no leite. A absorção oral das ciclodextrinas em geral é baixa e não são previstos efeitos sobre o lactente após administração de dose única à mãe durante a lactação. O sugamadex pode ser utilizado em mulheres durante a lactação, no entanto, recomenda-se cautela nessa administração.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

BRYONY não possui efeitos conhecidos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As presentes informações basearam-se na afinidade de ligação entre o sugamadex e outros fármacos, experimentos não clínicos, estudos clínicos e simulações utilizando um modelo levando em consideração o efeito farmacodinâmico de agentes bloqueadores neuromusculares e a interação farmacocinética entre agentes bloqueadores neuromusculares e sugamadex. Com base nesses dados, não são previstas interações farmacodinâmicas clinicamente relevantes com outros medicamentos, exceto as seguintes:

Para o toremifeno e ácido fusídico não podem ser excluídas interações por deslocamento (não são esperadas interações de captura clinicamente relevantes).

Para os anticoncepcionais hormonais não pode ser excluída a interação por captura clinicamente relevante (não são esperadas interações por deslocamento).

Interações que afetam potencialmente a eficácia do sugamadex

(veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")

- Toremifeno: para o toremifeno, que apresenta uma afinidade relativamente elevada pelo sugamadex e para o qual concentrações plasmáticas relativamente altas podem estar presentes, pode ocorrer algum deslocamento do vecurônio ou do rocurônio do complexo com sugamadex. A recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 poderia, portanto, ser postergada em pacientes que recebem o toremifeno no mesmo dia da cirurgia.

- Administração intravenosa de ácido fusídico: o uso do ácido fusídico na fase pré-operatória pode causar algum atraso na recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9. Entretanto, não se espera nenhuma recorrência de bloqueio neuromuscular na fase pós-operatória, uma vez que a taxa de infusão de ácido fusídico se dá ao longo de um período de várias horas e os níveis sanguíneos são acumulados ao longo de 2-3 dias.

Interações que afetam potencialmente a eficácia de outros fármacos (veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**")

- **Anticoncepcionais hormonais:** verificou-se que a interação entre 4 mg/kg de sugamadex e um progestagênio poderia levar a uma diminuição na exposição ao progestagênio (34% da AUC) semelhante à observada quando uma dose diária de um anticoncepcional oral é administrada depois de 12 horas, o que poderia causar uma redução de sua eficácia. Para estrogênios, espera-se um efeito menor. Portanto, a administração de uma dose em bolo de sugamadex é considerada equivalente a uma dose diária esquecida de anticoncepcionais orais esteroides (tanto combinados quanto apenas com progestagênio). Se o anticoncepcional oral for tomado no mesmo dia em que sugamadex for administrado, recomenda-se a consulta à bula do anticoncepcional oral com relação a doses esquecidas e medidas a serem adotadas.

- **Anticoncepcionais hormonais não orais:** nesse caso, a paciente deve utilizar um método anticoncepcional não hormonal adicional durante os 7 dias seguintes e verificar as advertências na bula do produto.

Interferência em exames laboratoriais

De modo geral, o sugamadex não interfere em exames laboratoriais, com possível exceção da avaliação da progesterona sérica. Essa interferência é observada com uma concentração plasmática de sugamadex de 100 mcg/mL.

Interações em pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa em pacientes pediátricos. No entanto, deve-se levar em consideração as interações mencionadas para adultos, bem como as advertências do item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz. Não congelar.

Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, deve ser utilizado imediatamente.

Após a diluição com soluções de infusão, foi demonstrada estabilidade química e física do produto em uso durante 48 horas em temperatura entre 2 e 25ºC. Do ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente, caso contrário, os tempos de armazenamento da solução em uso e as condições antes do uso, que normalmente são **manter por até 24 horas em temperatura entre 2 e 8ºC**, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas, são de responsabilidade do usuário/administrador.

Características Organolépticas

Solução para injeção límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

O sugamadex deve apenas ser administrado por um anestesiologista ou sob sua supervisão. O uso de uma técnica apropriada de monitoração neuromuscular é recomendado para monitorar a recuperação do bloqueio neuromuscular.

A dose recomendada de sugamadex depende do nível do bloqueio neuromuscular a ser revertido. A dose recomendada não depende do esquema anestésico.

BRYONY pode ser utilizado para reverter diferentes níveis de bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio ou vecurônio.

Adultos

Reversão de rotina

A dose de 4 mg/kg de sugamadex é recomendada quando a recuperação atinge pelo menos 1-2 contagens pós-tetânicas (PTC) após um bloqueio induzido por rocurônio ou vecurônio. O tempo médio para a recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 é de cerca de 3 minutos (veja "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas**").

A dose de 2 mg/kg de sugamadex é recomendada quando ocorre recuperação espontânea até pelo menos o reaparecimento de T_2 após bloqueio induzido por rocurônio ou vecurônio. O tempo médio para a recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 é de cerca de 2 minutos (veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - **Propriedades farmacodinâmicas**").

A utilização das doses recomendadas para a reversão de rotina resultará em um tempo médio discretamente mais rápido para a recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 do bloqueio neuromuscular induzido por rocurônio em comparação com o vecurônio (veja "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - **Propriedades farmacodinâmicas**").

Reversão imediata do bloqueio induzido por rocurônio

Se houver necessidade clínica de uma reversão imediata após a administração de rocurônio, recomenda-se a dose de 16 mg/kg de sugamadex.

A administração de 16 mg/kg de sugamadex 3 minutos após uma dose em bolo de 1,2 mg/kg de brometo de rocurônio resulta em um tempo médio de recuperação da razão T_4/T_1 de 0,9 de aproximadamente 1,5 minuto (veja "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas**").

Não se dispõe de dados para recomendar o uso de sugamadex para reversão imediata após bloqueio induzido por vecurônio.

Readministração de sugamadex

Na situação excepcional de recorrência do bloqueio neuromuscular pós-cirúrgico (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**") após uma dose inicial de 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugamadex, recomenda-se repetir a administração na dose de 4 mg/kg. Após uma segunda dose de sugamadex, o paciente deve ser rigorosamente monitorado para assegurar o retorno mantido da função neuromuscular.

Readministração de rocurônio ou vecurônio após sugamadex

Para tempo de espera para readministração de rocurônio ou vecurônio após reversão com sugamadex, veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

Informações adicionais para populações especiais

Insuficiência renal

Insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina ≥ 30 e < 80 mL/min): as recomendações posológicas são as mesmas descritas para adultos sem insuficiência renal.

O uso de sugamadex em pacientes com insuficiência renal grave (inclusive pacientes que necessitam diálise [depuração de creatinina < 30 mL/min]) não é recomendado (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Estudos em pacientes com insuficiência renal grave não fornecem

informações de segurança suficientes para suportar o uso de sugamadex nesses pacientes. Veja também "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas**".

Pacientes idosos

Após administração do sugamadex no reaparecimento de T_2 depois do bloqueio induzido por rocurônio, o tempo médio para recuperação da razão T_4/T_1 para 0,9 em adultos (18 a 64 anos) foi de 2,2 minutos, em pacientes idosos (65 a 74 anos) foi de 2,6 minutos e em adultos muito idosos (75 anos ou mais) foi de 3,6 minutos. Embora os tempos de recuperação em idosos apresentem tendência a serem mais longos, as mesmas doses de adultos jovens são recomendadas para pacientes idosos (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Pacientes obesos

Em pacientes obesos, incluindo pacientes obesos mórbidos, a dose de sugamadex deve se basear no peso real do paciente. As mesmas recomendações posológicas para adultos devem ser seguidas.

Insuficiência hepática

Uma vez que o sugamadex é excretado principalmente pelos rins, não são requeridos ajustes das doses em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso de sugamadex em pacientes com insuficiência hepática grave ou quando a insuficiência hepática é acompanhada por coagulopatia (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Pacientes pediátricos (a partir do nascimento)

BRYONY na concentração de 100 mg/mL pode ser diluído a 10 mg/mL para aumentar a exatidão de dose na população pediátrica (veja "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Precauções especiais para descarte e outras formas de utilização**")

Reversão de rotina

Uma dose de 4 mg/kg de sugamadex é recomendada para reversão do bloqueio induzido por rocurônio ou vecurônio caso a recuperação tenha atingido pelo menos 1-2 contagens pós-tetânicas (PTC).

Uma dose de 2 mg/kg de sugamadex é recomendada para reversão do bloqueio induzido por rocurônio ou vecurônio no reaparecimento de T2 (veja "**2. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS – Propriedades farmacodinâmicas**").

Reversão imediata

A reversão imediata não foi pesquisada na população pediátrica.

Método de administração

O sugamadex deve ser administrado por via intravenosa em injeção única em bolo. A injeção em bolo deve ser rápida, dentro de 10 segundos, direto em uma veia ou em um cateter intravenoso já instalado. Nos estudos clínicos, o sugamadex foi apenas administrado como injeção única em bolo.

Incompatibilidades

BRYONY não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados em "**Precauções especiais para descarte e outras formas de utilização**". Foi observada incompatibilidade física com verapamil, ondansetrona e ranitidina.

Precauções especiais para descarte e outras formas de utilização

BRYONY pode ser administrado por infusão intravenosa através de cateter, com as seguintes soluções intravenosas: cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), solução glicosada 50 mg/mL (5%), solução glicosada 25 mg/mL (2,5%) em cloreto de sódio 4,5 mg/mL (0,45%), solução de Ringer lactato, solução de Ringer, solução glicosada 50 mg/mL (5%) em cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

A linha de infusão deve ser lavada de forma adequada (por exemplo, com cloreto de sódio 0,9%) entre a administração de BRYONY e a de outros fármacos.

Para pacientes pediátricos, BRYONY pode ser diluído utilizando cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) a uma concentração de 10 mg/mL.

Todo produto não utilizado deve ser descartado conforme a rotina hospitalar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de sugamadex foi avaliada em 3.519 indivíduos únicos em um banco de dados de segurança de estudos de Fase 1-3 agrupados.

Nos subgrupos dos estudos clínicos controlados com placebo, em que os indivíduos receberam anestesia e/ou agentes bloqueadores neuromusculares (1.078 indivíduos expostos ao sugamadex *versus* 544 ao placebo), os eventos adversos a seguir ocorreram em ≥ 2% dos indivíduos tratados com sugamadex e foram pelo menos duas vezes mais frequentes em comparação ao placebo:

Tabela 8. Porcentagem de indivíduos expostos recebendo anestesia e/ou agente bloqueador neuromuscular com incidência de reações adversas ≥ 2% e pelo menos duas vezes mais frequentes em comparação com o placebo em estudos agrupados de Fase 1-3 controlados com placebo:

Classificação por sistema corporal	Reação adversa (termo preferido)	Sugamadex (n = 1.078) %	Placebo (n = 544) %
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento	Complicação das vias aéreas devido à anestesia	4	0
	Complicação anestésica	3	< 1
	Hipotensão no procedimento	3	2
	Complicação do procedimento	2	1
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	5	2

Nos estudos clínicos, os termos reportados pelos investigadores quanto a complicações provenientes da anestesia ou cirurgia foram agrupados nas categorias de eventos adversos abaixo e incluíram:

Complicação das vias aéreas devido à anestesia:

Complicações das vias aéreas devido à anestesia incluíram resistência ao tubo endotraqueal, tosse, resistência leve, despertar durante a cirurgia, tosse durante o procedimento anestésico ou a cirurgia, ou respiração curta (respiração espontânea do paciente, procedimento relacionado à anestesia).

Complicação anestésica:

Complicações anestésicas, indicativas de restauração da função neuromuscular, incluíram movimento de um membro ou do corpo ou tosse durante o procedimento anestésico ou a cirurgia, caretas, ou sucção do tubo endotraqueal (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Anestesia leve**").

Complicação do procedimento:

Complicações do procedimento incluíram tosse, taquicardia, bradicardia, movimento e aumento da frequência cardíaca.

Descrição das reações adversas selecionadas

Recorrência de bloqueio neuromuscular: em estudos clínicos com indivíduos tratados com rocurônio ou vecurônio nos quais sugamadex foi administrado utilizando-se uma dose marcada para a profundidade do bloqueio neuromuscular (N = 2.022), uma incidência de 0,20% foi observada para recorrência de bloqueio neuromuscular baseado no monitoramento neuromuscular ou em evidência clínica (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Reações de hipersensibilidade a medicamentos: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, ocorreram em alguns pacientes e voluntários (para informação sobre voluntários, veja abaixo "Informações sobre voluntários sadios"). Em estudos clínicos de pacientes cirúrgicos, essas reações não foram comumente relatadas e a frequência de relatos pós-comercialização é desconhecida.

Essas reações variam de reações de pele isoladas a reações sistêmicas graves (por exemplo, anafilaxia e choque anafilático) e ocorreram em pacientes sem exposição prévia ao sugamadex.

Os sintomas associados com essas reações podem incluir: rubor,

urticária, erupção cutânea eritematosa, hipotensão (grave), taquicardia e inchaço da língua e faringe, broncoespasmo e eventos pulmonares obstrutivos. Reações de hipersensibilidade grave podem ser fatais.

Informações sobre voluntários sadios

Um estudo randomizado duplo-cego examinou a incidência de reações de hipersensibilidade ao medicamento em voluntários saudáveis que receberam até 3 doses repetidas de placebo (n = 76), sugamadex 4 mg/kg (n = 151) ou sugamadex 16 mg/kg (n = 148). Os relatos de suspeita de hipersensibilidade foram julgados por um comitê cego. A incidência de hipersensibilidade adjudicada foi de 1,3%, 6,6% e 9,5% nos grupos placebo, sugamadex 4 mg/kg e sugamadex 16 mg/kg, respectivamente. Não houve nenhum relato de anafilaxia após a administração de placebo ou sugamadex 4 mg/kg. Houve apenas um único caso de anafilaxia adjudicado após a primeira dose de sugamadex 16 mg/kg (com uma incidência de 0,7%). Não houve nenhuma evidência de aumento da frequência ou da gravidade da hipersensibilidade com a administração repetida da dose de sugamadex.

Em um estudo anterior de desenho similar, houve três casos adjudicados de anafilaxia, todos após sugamadex 16 mg/kg (incidência de 2,0%).

A reação adversa mais comum em voluntários saudáveis agrupados foi disgeusia (10%).

Bradicardia relevante

Durante a comercialização, casos isolados de bradicardia relevante e bradicardia com parada cardíaca foram observados alguns minutos após a administração de sugamadex (veja "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Informações adicionais de populações especiais

Pacientes pulmonares

Em dados pós-comercialização e em um estudo clínico com pacientes com histórico de complicações pulmonares, broncoespasmo foi relatado como um possível evento adverso relacionado ao medicamento. Como todos os pacientes com histórico de complicações pulmonares, o médico deve estar alerta sobre possíveis ocorrências de broncoespasmo.

População pediátrica

Em estudos com pacientes pediátricos desde o nascimento até 17 anos de idade, o perfil de segurança de sugamadex (até 4 mg/kg) foi de forma geral semelhante ao perfil de segurança observado em adultos.

Pacientes com obesidade mórbida

Em um ensaio clínico realizado em pacientes com obesidade mórbida, o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao perfil em pacientes adultos nos estudos combinados de Fase 1 a 3 (veja a Tabela 8).

Pacientes com doença sistêmica grave

Em um estudo em pacientes que foram avaliados como ASA (*American Society of Anesthesiologists*) classe 3 ou 4 (pacientes com doença sistêmica grave ou pacientes com doença sistêmica grave que é uma ameaça constante à vida), o perfil de segurança nesses pacientes ASA classe 3 e 4 foi geralmente semelhante ao dos pacientes adultos nos estudos combinados de fase 1 a 3 (Tabela 8). Veja "**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**".

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, foi relatado um caso de superdose acidental com 40 mg/kg, sem que fosse observado qualquer efeito colateral significativo. Em um estudo de tolerância em humanos, o sugamadex foi bem tolerado em doses de até 96 mg/kg. Não foram relatados eventos adversos relacionados com a dose nem eventos adversos graves.

O sugamadex pode ser removido usando-se hemodiálise com um filtro de fluxo alto, mas não com um filtro de fluxo baixo. Com base em estudos clínicos, as concentrações plasmáticas de sugamadex são reduzidas com um filtro de fluxo alto em aproximadamente 70% após uma sessão de diálise de 3 a 6 horas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Registro: 1.0497.1478

Registrado por:
UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-095
SAC 0800 011 1559
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Produzido por:
UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Pouso Alegre - MG
Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/11/2025.

4040429 - 210 X 297 MM