

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA

BRIDION®
SUGAMMADEX 200mg/2mL
Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada vial de 2 mL contiene:

Ingrediente activo:

Sugammadex* 200 mg
*100 mg de sustancia activa es equivalente a 108.8 mg de sugammadex sal sódica

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 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.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Sugammadex únicamente debe administrarse por, o bajo la supervisión de un anestesiólogo. Se recomienda aplicar una técnica de monitorización neuromuscular apropiada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular (ver sección 3.4). La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir. La dosis recomendada no depende del régimen de anestesia aplicado. Sugammadex puede utilizarse para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos

Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del conteo post-tetánico (PTC, por sus siglas en inglés) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperar la proporción T_4/T_1 a 0,9 es alrededor de 3 minutos (ver sección 4.1).

Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex, si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T_2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. El tiempo medio para recuperar la proporción T_4/T_1 a 0,9 es alrededor de 2 minutos (ver sección 4.1).

Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, el tiempo medio para recuperar la proporción T_4/T_1 a 0.9 para rocuronio será ligeramente más rápido en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio (ver sección 4.1).

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si 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 esperarse la recuperación de la proporción T_4/T_1 a 0.9 en un tiempo medio de

aproximadamente 1.5 minutos (ver sección 4.1).

No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo neuromuscular postoperatorio (ver sección 3.4) después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá monitorizar estrechamente al paciente, para comprobar la recuperación sostenida de la funcionalidad neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:

Para tiempos de espera para la re-administración de rocuronio o vecuronio tras la reversión con sugammadex, ver sección 3.4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave (incluyendo pacientes que requieren diálisis (depuración de creatinina (CrCl, por sus siglas en inglés) < 30 mL/min) (ver sección 3.4).

Ensayos en pacientes con insuficiencia renal grave no han proporcionado información de seguridad suficiente para apoyar el uso de sugammadex en estos pacientes (ver también la sección 4.1).

Insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 mL/min): las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos sin insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada:

Tras la administración de sugammadex cuando reaparece el T₂ tras el bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para recuperar la proporción T₄/T₁ a 0.9 en adultos (18-64 años) fue 2.2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue 2.6 minutos y en adultos ancianos (a partir de 75 años o más) fue de 3.6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, deben seguirse las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos (ver sección 3.4).

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, que incluye a pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m²), la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se deben seguir las mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para los 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 sección 3.4).

En el caso de la insuficiencia hepática de leve a moderada: no se requieren ajustes de dosis ya que sugammadex se elimina principalmente por vía renal.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (2-17 años):

La solución inyectable de Bridion 100 mg/ml se puede diluir a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica (ver sección 5.6)

Reversión de rutina:

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 PTC.

Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg para la reversión del bloqueo inducido por rocuronio cuando reaparece el T₂ (ver sección 4.1).

Reversión inmediata:

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

Recién nacidos a término (neonatos) y niños pequeños:

La experiencia con el uso de sugammadex en niños pequeños (de 30 días a 2 años) es limitada, y no se ha estudiado en neonatos (menos de 30 días). No se recomienda el uso de sugammadex en neonatos (o recién nacidos a término) ni tampoco en niños pequeños, hasta que se disponga de más datos.

Forma de administración

Sugammadex se debe administrar por vía intravenosa en una única inyección en bolo. La inyección en bolo debe administrarse rápidamente, en un intervalo de 10 segundos, en una vía intravenosa preexistente (ver sección 5.6). En los ensayos clínicos, sugammadex sólo se ha administrado en forma de inyección única en bolo.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Bridion® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a sugammadex o cualquiera de los ingredientes inactivos.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Tal como es habitual en la práctica post-anestesia tras el bloqueo neuromuscular, se recomienda controlar al paciente en el postoperatorio 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 postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, por lo que puede continuar siendo necesaria la aplicación de ventilación mecánica.

Si se volviera a producir el bloqueo neuromuscular tras la extubación, debería proporcionarse 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 está recomendado (ver sección 3.2 y sección 3.8).

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, por sus siglas en inglés) en un 17 y un 22%, respectivamente, y cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina [PT(INR), por sus siglas en inglés] en un 11 y 22%, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la aPTT y PT(INR) fueron de corta duración (\leq 30 minutos). De acuerdo a la base de datos clínicos (N=3519), y en un estudio específico en 1184 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 postoperatorias con sugammadex 4 mg/kg solo o en combinación con anticoagulantes.

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (Prolongación del aPTT y del tiempo de protrombina [PT, por sus siglas en inglés]) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran. En pacientes que reciben anticoagulación profiláctica postoperatoria habitual, esta interacción farmacodinámica no es clínicamente relevante. Se debe actuar con precaución cuando se considere la utilización de

sugammadex en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante para una enfermedad preexistente o comórbida.

No puede descartarse 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 de cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) 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 bloqueadores neuromusculares tras la reversión con sugammadex:

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

Tiempo mínimo de espera	Agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA, por sus siglas en inglés) 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 re-administración de 1.2 mg/kg de rocuronio en 30 minutos tras la administración de sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular puede prolongarse aproximadamente hasta 4 minutos, y la duración del bloqueo neuromuscular puede reducirse aproximadamente hasta 15 minutos.

En base al modelo farmacocinético (PK, por sus siglas en inglés), el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la re-administración de 0.6 mg/kg de rocuronio o 0.1 mg/kg de vecuronio tras la reversión de rutina con sugammadex, debe 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.

Re-administración 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, debe utilizarse un **agente bloqueador neuromuscular no esteroideo**. El comienzo del bloqueo 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 agente de bloqueo neuromuscular.

Insuficiencia Renal:

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que requieren diálisis (ver sección 4.1).

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 mantenga la anestesia, deben administrarse dosis adicionales de anestésico y/u opiáceo en la forma que esté indicada clínicamente.

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 sección 3.8). 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 anticolinérgicos, tal como atropina.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no se metaboliza ni se elimina por el hígado; por tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben tratarse 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 (ICU, por sus siglas en inglés):

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

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

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para revertir el bloqueo inducido por agentes de bloqueo neuromuscular **no esteroideo** tales como la succinilcolina o los derivados benzilisoquinólicos.

El tratamiento con sugammadex no se debe utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes de bloqueo neuromuscular **esteroideo** 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 este caso.

Retraso de la recuperación:

Situaciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tal como cardiopatías, edad avanzada (ver sección 3.2 sobre el tiempo de recuperación en pacientes de edad avanzada), o estados edematosos (por ejemplo, insuficiencia hepática grave), pueden asociarse con tiempos de recuperación más prolongados.

Reacciones de hipersensibilidad:

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 (ver sección 3.8).

Sodio:

Este medicamento contiene hasta 9.7 mg de sodio por mL, equivalente al 0.5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la Organización Mundial de Salud (WHO, por sus siglas en inglés) de 2 g de sodio para adultos.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS 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 bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los bloqueadores 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).

Interacciones que afectan potencialmente la eficacia de sugammadex (interacciones por desplazamiento):

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex, podría producir un desplazamiento del rocuronio o el vecuronio de sugammadex. En consecuencia, podría observarse una reaparición del bloqueo neuromuscular. En este caso, se debe administrar al

paciente ventilación mecánica. Se debe suspender la administración del medicamento que causa el desplazamiento si se administra por perfusión. En casos en los que puedan anticiparse interacciones potenciales por desplazamiento por la administración parenteral de otro medicamento en un periodo de 7.5 horas tras la administración de sugammadex, se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar los signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos).

Toremifeno:

En el caso de la administración 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 proporción T_4/T_1 a 0.9 puede, por lo mencionado anteriormente, retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la intervención quirúrgica.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la proporción T_4/T_1 a 0.9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase postoperatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2-3 días. Ver sección 3.2 para volver a administrar sugammadex.

Interacciones que afectan potencialmente la eficacia de otros medicamentos (interacciones de la captura):

La administración de sugammadex puede producir la disminución de las concentraciones plasmáticas (libres) de ciertos medicamentos, por lo que la eficacia de los mismos podría disminuir. Si se observa este caso, el médico deberá considerar volver a administrar el mismo medicamento, administrar un medicamento terapéuticamente equivalente (preferiblemente que pertenezca a una clase química distinta) y/o aplicar las intervenciones no farmacológicas que sean necesarias.

Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% del Área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés)), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto, la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo **oral** (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral debe referirse a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales **no orales**, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

Interacciones debidas a la duración prolongada del efecto de rocuronio o vecuronio:

Si se utilizan medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular en el periodo postoperatorio debe prestarse una especial atención a la posibilidad de que se produzca una reaparición del bloqueo neuromuscular. Ver los insertos de rocuronio o vecuronio en los que se proporciona una lista de los medicamentos concretos que potencian el bloqueo neuromuscular. En caso de reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y repetición de la dosis de sugammadex (ver sección 3.2).

Interferencia con pruebas de laboratorio:

En general sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción de la determinación de la progesterona en suero. Se observa interferencia con esta prueba a concentraciones de 100 microgramos/mL de sugammadex en plasma (nivel máximo de plasma tras 8 mg/kg de inyección en bolo).

En un estudio en pacientes voluntarios, dosis de 4 mg/kg y de 16 mg/kg de sugammadex dieron lugar a prolongaciones medias máximas del aPTT en un 17 y un 22%, respectivamente, y del PT(INR) en un 11 y 22%, respectivamente. Estas prolongaciones medias en la aPTT y PT(INR) fueron de corta duración (≤ 30 minutos).

En experimentos *in vitro* se observó una interacción farmacodinámica (prolongación del aPTT y del PT) con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatran (ver sección 3.4).

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones que se mencionan anteriormente para los adultos así como las advertencias incluidas en la sección 3.4 deben tenerse también en cuenta para la población pediátrica.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición de embarazadas a sugammadex. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal. Se debe actuar con precaución cuando se administre sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. En estudios en animales se ha observado que sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de ciclodextrinas es por lo general baja y no se prevé que tenga efecto sobre el lactante tras la administración de una dosis única a la mujer que da de lactar.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse de la terapia con sugammadex, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se han investigado los efectos de sugammadex en la fertilidad humana. Estudios en animales para evaluar la fertilidad no muestran efectos nocivos.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

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

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Bridion se administró de forma concomitante con bloqueadores neuromusculares y anestésicos en pacientes quirúrgicos. La causalidad de los acontecimientos 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 $< 1/10$)).

Cuadro 2: Tabla de reacciones adversas

La seguridad de sugammadex se ha evaluado en 3519 pacientes a través de una base de datos conjunta de seguridad fase I-III combinados. Se notificaron las siguientes reacciones adversas en los ensayos controlados con placebo en los que los pacientes recibieron anestesia y/o bloqueadores neuromusculares (1078 pacientes expuestos a sugammadex en comparación con 544 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 ($< 1/10,000$)*]

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencias	Reacciones adversas (Términos preferentes)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (ver sección 3.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento terapéutico	Frecuentes	Complicación de las vías respiratorias por anestesia Complicaciones de la anestesia (ver sección 3.4) Hipotensión por procedimiento terapéutico Complicación de procedimiento terapéutico
--	------------	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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 la Información sobre voluntarios sanos). En ensayos clínicos de pacientes quirúrgicos, estas reacciones fueron reportadas de manera poco frecuente, y en los informes post-comercialización la frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron de reacciones cutáneas aisladas a reacciones sistémicas graves (tales como, 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 tubo endotraqueal, tos, leves espasmos, 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 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 sección 3.4 Anestesia superficial.

Complicación del procedimiento terapéutico:

Las complicaciones de una intervención incluyeron tos, taquicardia, bradicardia, movimientos y el aumento de la frecuencia cardíaca.

Bradicardia marcada:

Tras la comercialización, se han observado casos aislados de bradicardia marcada y bradicardia con paro cardíaco pocos minutos después de la administración de sugammadex (ver sección 3.4).

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 (N=2022), se observó una incidencia de un 0.20% para la reaparición del bloqueo neuromuscular, basándose en la monitorización neuromuscular o en la evidencia clínica (ver sección 3.4).

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%). No hubo indicios de aumento de la frecuencia o de la gravedad de la hipersensibilidad con una dosis repetida de sugammadex.

En un estudio anterior de diseño similar, hubo tres casos de anafilaxia establecida, todos después de la administración de sugammadex de 16 mg/kg (incidencia de un 2.0%).

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 para poblaciones especiales

Complicaciones pulmonares:

En datos de post-comercialización y en un ensayo clínico especial, 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

En los estudios de pacientes pediátricos entre 2 y 17 años, el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) fue en general, similar al perfil observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo clínico especial en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de seguridad fue en general similar al perfil en pacientes adultos en ensayos combinados en fase 1 a 3 (ver Cuadro 2).

Pacientes con enfermedad sistémica grave

En un ensayo en pacientes que fueron evaluados como Clase 3 o 4 según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA, por sus siglas en inglés) (es decir, pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye una constante amenaza a la vida), el perfil de reacciones adversas en estos pacientes Clase ASA 3 y 4 fue en general similar al de pacientes adultos en ensayos combinados de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2). Ver sección 4.1.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Reportar al profesional de la salud cualquier reacción adversa sospechosa, también puede comunicarlos directamente llamando a Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 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 eventos adversos relacionados con la dosis ni reacciones adversas serias.

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 en un 70% después de una sesión de diálisis de 3 a 6 horas.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás grupos terapéuticos, antídotos, código ATC: V03AB35

Mecanismo de acción:

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un Agente Selectivo de Unión a Bloqueantes (Selective Relaxant Binding Agent). Forma un complejo con los bloqueadores neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad del bloqueador

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 de dosis-respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0.6; 0.9; 1.0 y 1.2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y 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.

Eficacia clínica y seguridad:

Sugammadex puede administrarse a distintos tiempos tras la administración de bromuro 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 de la proporción T_4/T_1 a 0.9 fue:

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

Reversión de rutina – bloqueo neuromuscular moderado:

En otro 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 de la proporción T_4/T_1 a 0.9 fue:

Cuadro 4: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T_2 tras rocuronio o vecuronio para la recuperación de la proporción 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 (minutos)	1.4	17.6
Rango	0.9-5.4	3.7-106.9
Vecuronio		
N	48	45
Media (minutos)	2.1	18.9
Rango	1.2-64.2	2.9-76.2

La reversión producida por sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio se comparó con la reversión producida por neostigmina del bloqueo neuromuscular inducido por cis-atracurio. 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 cis-atracurio:

Cuadro 5: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex o neostigmina, cuando reapareció el T₂ tras rocuronio o cis-atracurio para la recuperación de la proporción T₄/T₁ a 0.9

Bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atracurio y neostigmina (50 mcg/kg)
N	34	39
Media (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).

Cuadro 6: Tiempo (en minutos) desde la administración de rocuronio y sugammadex o succinilcolina para la recuperación de T₁ 10%

Bloqueador neuromuscular	Régimen de tratamiento	
	Rocuronio y sugammadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Media (minutos)	4.2	7.1
Rango	3.5-7.7	3.7-10.5

En un análisis combinado se obtuvieron los siguientes tiempos de recuperación para una dosis de sugammadex de 16 mg/kg tras 1.2 mg/kg de bromuro de rocuronio:

Cuadro 7: Tiempo (en minutos) desde la administración de sugammadex que se realizó a los 3 minutos tras la administración de rocuronio para la recuperación de la proporción T₄/T₁ a 0.9, 0.8 o 0.7

	T ₄ /T ₁ a 0.9	T ₄ /T ₁ a 0.8	T ₄ /T ₁ a 0.7
N	65	65	65
Media (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 T₂ (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.

Pacientes con obesidad mórbida:

En un ensayo de 188 pacientes a los que se les diagnosticó obesidad mórbida, se investigó el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Los pacientes recibieron de forma aleatoria y de doble ciego 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, según corresponda para el nivel de bloqueo y tratados en función del peso corporal real o el peso corporal ideal. Combinados en función de la profundidad del bloqueo y del agente del bloqueo neuromuscular, el tiempo medio para recuperar la relación del tren de cuatro (TOF, por sus siglas en inglés) \geq 0.9 en pacientes que recibieron dosis según el peso corporal real (1.8 minutos) fue

estadística y significativamente más rápida ($p < 0.0001$) en comparación con pacientes tratados según el peso corporal ideal (3.3 minutos).

Población pediátrica:

En un ensayo con 288 pacientes de edades comprendidas entre 2 y < 17 años, se investigó la seguridad y eficacia de sugammadex frente a neostigmina como un agente para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. La recuperación desde un bloqueo moderado hasta el ratio del TOF ≥ 0.9 fue significativamente más rápido en el grupo de sugammadex 2 mg/kg comparado con el grupo de neostigmina (media geométrica de 1.6 minutos para sugammadex 2 mg/kg y 7.5 minutos para neostigmina, ratio de las medias geométricas de 0.22, IC del 95 % (0.16, 0.32), ($p < 0.0001$)). Sugammadex 4 mg/kg alcanzó la reversión desde un bloqueo profundo con una media geométrica de 2.0 minutos, similar a los resultados observados en adultos. Estos efectos fueron consistentes para todos los grupos de edad estudiados (entre 2 y < 6; 6 y < 12; 12 y < 17 años) y tanto para rocuronio como para vecuronio. Ver sección 3.2.

Pacientes con enfermedad sistémica grave:

En un ensayo con 331 pacientes que fueron evaluados como Clase ASA 3 o 4 se investigó la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y otras arritmias cardíacas) tras la administración de sugammadex.

En los pacientes que recibieron sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg o 16 mg/kg), la incidencia de aparición de arritmias durante el tratamiento fue en general similar a neostigmina (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta una dosis máxima de 5 mg) + glicopirrolato (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta una dosis máxima de 1 mg). El perfil de reacciones adversas en estos pacientes Clase ASA 3 y 4 fue en general similar al de pacientes adultos en ensayos combinados de Fase 1 a 3; por tanto no es necesario un ajuste de dosis. Ver sección 3.8.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no complejadas y las sí complejadas. Se espera que parámetros farmacocinéticos tales como la depuración y el volumen de distribución sean los mismos para el sugammadex no complejado y el complejado en pacientes anestesiados.

Distribución:

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

Metabolismo:

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

Eliminación:

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del sugammadex es aproximadamente de 2 horas y la depuración plasmática estimada es aproximadamente de 88 mL/min. Un estudio de balance de masas demostró que > 90% de la dosis se excretaba dentro de 24 horas. El 96% de la dosis fue excretado en orina del que al menos un 95% podría ser atribuido a sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue menos 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. Las bajas concentraciones de sugammadex son detectables durante al menos 48 horas después de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un segundo estudio, comparando pacientes con insuficiencia renal grave o moderada con pacientes con función renal normal, la depuración de sugammadex disminuyó progresivamente y la $t_{1/2}$ se prolongó progresivamente con la disminución 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.

Cuadro 8: A continuación se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos de sugammadex estratificados por edad y función renal:

Características de los Pacientes Seleccionados				Media de los Parámetros Farmacocinéticos Previstos (%CV*)		
Demográficas Edad Peso corporal	Función renal Depuración de creatinina (mL/min)			Depuración (mL/min)	Volumen de distribución en estado estacionario (L)	Vida media de eliminación (horas)
Adulto	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 años	Insuficiencia	Leve	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Moderada	30	28 (24)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (25)
Edad avanzada	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 años	Insuficiencia	Leve	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		Moderada	30	28 (25)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescente	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 años	Insuficiencia	Leve	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Moderada	29	24 (24)	11	6 (24)
		Grave	10	7 (25)	11	22 (25)
Infancia mediana	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 años	Insuficiencia	Leve	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Moderada	18	12 (25)	6	7 (24)
		Grave	6	3 (26)	6	25 (25)
Infancia temprana	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 años	Insuficiencia	Leve	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Moderada	12	6 (25)	3	7 (24)
		Grave	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=coeficiente de variación

Género:

No se observaron diferencias en relación con el género.

Raza:

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

Peso corporal:

El análisis de farmacocinética poblacional en adultos y pacientes de edad avanzada no mostró una relación clínicamente relevante entre la depuración y el volumen de distribución con el peso corporal.

Obesidad:

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

relevantes en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con obesidad mórbida y la población general.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad potencial, y toxicidad para la reproducción, tolerancia local o compatibilidad con la sangre.

Sugammadex se elimina rápidamente en especies de animales en los estudios preclínicos, aunque se observó sugammadex residual en el tejido óseo y dental de ratas jóvenes. Los estudios preclínicos en ratas adultas, jóvenes y maduras demuestran que sugammadex no afecta negativamente al color de los dientes, ni a la calidad del hueso, ni a la estructura ósea, ni al metabolismo óseo. Sugammadex no tiene efectos sobre la reparación de fracturas ni en la remodelación del hueso.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio
Agua para inyección
Nitrógeno

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 5.6. Se ha comunicado incompatibilidad física con verapamilo, ondansetrón y ranitidina.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C. Protegido de la luz.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 10 viales de vidrio tipo I incoloro de 2 mL cada uno.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Bridion puede inyectarse utilizando la vía intravenosa de una perfusión ya iniciada con las siguientes soluciones intravenosas: cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%), glucosa 50 mg/mL (5%), cloruro de sodio 4.5 mg/mL (0.45%) y glucosa 25 mg/mL (2.5%), solución Ringer lactato, solución Ringer y glucosa 50 mg/mL (5%) en cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%).

La vía de perfusión se debe lavar adecuadamente (por ejemplo, con solución de cloruro de sodio al 0.9%) entre la administración de Bridion y otros medicamentos.

Uso en la población pediátrica

Para pacientes pediátricos Bridion puede diluirse utilizando cloruro de sodio de 9 mg/mL (0.9%) hasta una concentración de 10 mg/mL.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 01/2022

BRIDION® Solución inyectable R.S. N°: EE-05873