

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sugamadex Mylan 100 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contém sugamadex sódico equivalente a 100 mg de sugamadex.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém sugamadex sódico equivalente a 200 mg de sugamadex.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém sugamadex sódico equivalente a 500 mg de sugamadex.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Contém até 9,2 mg/ml de sódio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução transparente incolor a ligeiramente amarela.

O pH situa-se entre 7 e 8 e a osmolalidade entre 300 e 500 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio em adultos.

Para a população pediátrica: sugamadex é apenas recomendado para a reversão de rotina do bloqueio induzido pelo rocurónio em doentes pediátricos desde o nascimento até 17 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Sugamadex deverá ser apenas administrado por ou sob supervisão de um anestesista.

Recomenda-se o uso de uma técnica de monitorização neuromuscular apropriada para avaliar a recuperação do bloqueio neuromuscular (ver secção 4.4).

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

A dose recomendada não depende do esquema anestésico.

Sugamadex pode ser usado para reversão de diferentes níveis de bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio:

Adultos

Reversão de rotina:

É recomendada uma dose de 4 mg/kg de sugamadex se a recuperação atingiu, pelo menos, 1-2 contagens pós-tetânicas (PTC) após o bloqueio induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio. O tempo médio para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 é de, aproximadamente, 3 minutos (ver secção 5.1). É recomendada uma dose de 2 mg/kg de sugamadex se a recuperação espontânea ocorreu até, pelo menos, ao reaparecimento de T_2 após o bloqueio induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio. O tempo médio para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 é de, aproximadamente, 2 minutos (ver secção 5.1).

A utilização das doses recomendadas para reversão de rotina irá resultar num tempo médio ligeiramente mais rápido para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio quando comparado com o vecurónio (ver secção 5.1).

Reversão imediata após bloqueio induzido pelo rocurónio:

Se existir a necessidade clínica de reversão imediata após administração de rocurónio, é recomendada uma dose de 16 mg/kg de sugamadex. Quando é administrada uma dose de 16 mg/kg de sugamadex 3 minutos após um bólus de 1,2 mg/kg de brometo de rocurónio, pode ser esperado um tempo médio de recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 de, aproximadamente, 1,5 minutos (ver secção 5.1).

Não há dados que permitam recomendar o uso de sugamadex na reversão imediata após bloqueio induzido pelo vecurónio.

Readministração de sugamadex:

Na situação excecional de recorrência de bloqueio neuromuscular pós-operatório (ver secção 4.4) após uma dose inicial de 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugamadex, é recomendado repetir uma dose de 4 mg/kg de sugamadex. Após a segunda dose de sugamadex, o doente deve ser rigorosamente monitorizado para assegurar um retorno sustentado da função neuromuscular.

Readministração de rocurónio ou vecurónio após sugamadex:

Para informação sobre o tempo de espera para readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão com sugamadex, ver secção 4.4.

Informação adicional em população especial

Compromisso renal:

Não é recomendada a utilização de sugamadex em doentes com compromisso renal grave [incluindo doentes a requerer diálise ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)] (ver secção 4.4).

Os estudos em doentes com compromisso renal grave não fornecem informação de segurança suficiente que suporte o uso de sugamadex nestes doentes (ver também secção 5.1).

No compromisso renal ligeiro e moderado (depuração da creatinina ≥ 30 e $< 80 \text{ ml/min}$): as doses recomendadas são as mesmas que para os adultos sem compromisso renal.

Doentes idosos:

Após administração de sugamadex ao reaparecimento de T_2 após um bloqueio induzido pelo rocurónio, o tempo médio para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 em adultos (18-64 anos) foi de 2,2 minutos, em adultos idosos (65-74 anos) foi de 2,6 minutos e em adultos muito idosos (75 anos ou mais) foi de 3,6 minutos. Mesmo pensando que os tempos de recuperação em idosos tendem a ser mais prolongados, devem ser usadas as doses recomendadas para os adultos (ver secção 4.4).

Doentes obesos:

Em doentes obesos, incluindo doentes com obesidade mórbida (índice de massa corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), a dose de sugamadex deverá ter como base o peso corporal atual. Devem ser usadas as mesmas doses recomendadas para os adultos.

Compromisso hepático:

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático. Devem ser tomadas precauções quando se considerar o uso de sugamadex em doentes com compromisso hepático grave ou quando este compromisso hepático é acompanhado de coagulopatia (ver secção 4.4).

No compromisso hepático ligeiro a moderado: dado que sugamadex é eliminado principalmente por via renal, não são necessários ajustes na dose.

População pediátrica (desde o nascimento até 17 anos de idade)

Sugamadex Mylan 100 mg/ml pode ser diluído para 10 mg/ml para aumentar a exatidão da dose na população pediátrica (ver secção 6.6).

Reversão de rotina:

É recomendada uma dose de 4 mg/kg de sugamadex para reversão do bloqueio induzido pelo rocurónio se a recuperação tiver atingido, pelo menos, 1-2 PTC.

É recomendada uma dose de 2 mg/kg para reversão do bloqueio induzido pelo rocurónio ao reaparecimento de T₂ (ver secção 5.1).

Reversão imediata:

A reversão imediata na população pediátrica não foi estudada.

Modo de administração

Sugamadex deverá ser administrado intravenosamente em bólus único. O bólus deverá ser administrado rapidamente, dentro de 10 segundos, numa via endovenosa existente (ver secção 6.6). Nos ensaios clínicos, sugamadex foi apenas administrado em bólus único.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Conforme a prática pós-anestésica normal, após o bloqueio neuromuscular é recomendado monitorizar o doente no período pós-operatório imediato relativamente a acontecimentos indesejáveis, incluindo recorrência de bloqueio neuromuscular.

Monitorização da função respiratória durante a recuperação:

É obrigatório manter o doente sob ventilação assistida até que recupere a respiração espontânea eficaz após a reversão do bloqueio neuromuscular. Mesmo que esteja completa a recuperação do bloqueio neuromuscular, outros fármacos usados no período peri e pós-operatório poderão deprimir a função respiratória, podendo assim ser necessário continuar a ventilação de suporte.

Se houver recorrência de bloqueio neuromuscular após extubação, deve ser disponibilizado suporte ventilatório adequado.

Recorrência de bloqueio neuromuscular:

Em estudos clínicos com indivíduos tratados com rocurónio ou vecurónio, em que o sugamadex foi administrado utilizando uma dose recomendada para a profundidade de bloqueio neuromuscular, foi observada uma incidência de 0,20% para a recorrência de bloqueio neuromuscular com base na monitorização neuromuscular ou evidência clínica. A utilização de doses inferiores às recomendadas pode conduzir a um risco aumentado de recorrência de bloqueio neuromuscular após a reversão inicial e não é recomendada (ver secção 4.2 e secção 4.8).

Efeito na hemostase:

Num estudo com voluntários, doses de 4 mg/kg e 16 mg/kg de sugamadex resultaram num prolongamento médio máximo do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) de 17 e 22% respetivamente e do tempo de protrombina em termos de relação internacional normalizada [PT(INR)] de 11 e 22% respetivamente. Estes prolongamentos médios limitados de aPTT e PT(INR) foram de curta duração (≤ 30 minutos). Com base nos dados clínicos (n = 3 519) e num estudo específico em 1 184 doentes que foram sujeitos a cirurgia por fratura da anca/substituição major da articulação, não houve efeito clinicamente relevante do sugamadex 4 mg/kg isolado ou em associação com anticoagulantes na incidência de complicações hemorrágicas peri ou pós-operatórias.

Em experiências *in vitro*, foi observada uma interação farmacodinâmica (um prolongamento do aPTT e PT) com antagonistas da vitamina K, heparina não fracionada, heparinoides de baixo peso

molecular, rivaroxabano e dabigatrano. Em doentes que recebem profilaxia pós-operatória de rotina com anticoagulantes, esta interação farmacodinâmica não é clinicamente relevante. Deve ter-se precaução quando se considera o uso de sugamadex em doentes que recebem tratamento anticoagulante para uma comorbilidade ou condição preexistente.

Um aumento do risco de hemorragia não pode ser excluído em doentes:

- com défices hereditários dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K;
- com coagulopatias preexistentes;
- que tomam derivados cumarínicos e com um INR acima de 3,5;
- que tomam anticoagulantes e que recebem uma dose de sugamadex de 16 mg/kg.

Se existir uma necessidade clínica para a administração de sugamadex nestes doentes, o anestesiológista tem de decidir se o benefício é superior ao possível risco de complicações hemorrágicas, tendo em consideração os antecedentes de episódios hemorrágicos e o tipo de cirurgia programada. Se o sugamadex for administrado a estes doentes, recomenda-se a monitorização da hemostase e dos parâmetros da coagulação.

Tempo de espera para nova administração de agentes bloqueadores neuromusculares após reversão com sugamadex:

Tabela 1: Readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão de rotina (até 4 mg/kg de sugamadex):

Tempo de espera mínimo	Agente bloqueador neuromuscular e dose a administrar
5 minutos	1,2 mg/kg de rocurónio
4 horas	0,6 mg/kg de rocurónio ou 0,1 mg/kg de vecurónio

O início do bloqueio neuromuscular pode ser prolongado até aproximadamente 4 minutos, e a duração do bloqueio neuromuscular pode ser encurtada até aproximadamente 15 minutos após readministração de 1,2 mg/kg de rocurónio dentro de 30 minutos após a administração de sugamadex.

Com base em modelo de farmacocinética, em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, o tempo de espera recomendado para reutilização de 0,6 mg/kg de rocurónio ou 0,1 mg/kg de vecurónio após reversão de rotina com sugamadex, deve ser de 24 horas. Se for necessário um tempo de espera mais curto, a dose de rocurónio a utilizar para o novo bloqueio neuromuscular deve ser de 1,2 mg/kg.

Readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão imediata (16 mg/kg de sugamadex):
Para os casos muito raros em que tal possa ser necessário, sugere-se um tempo de espera de 24 horas.

Se for necessário um bloqueio neuromuscular antes de terem passado os tempos de espera recomendados, deverá ser usado um **bloqueador neuromuscular não esteroide**. O início de ação do bloqueador neuromuscular despolarizante pode ser mais lento do que o esperado, uma vez que uma fração substancial dos recetores nicotínicos pós-juncionais pode estar ainda ocupada pelo bloqueador neuromuscular.

Compromisso renal:

O uso de sugamadex não é recomendado em doentes com compromisso renal grave, incluindo doentes que necessitam de diálise (ver secção 5.1).

Anestesia ligeira:

Em ensaios clínicos, quando o bloqueio neuromuscular foi revertido intencionalmente no meio da anestesia, foram observados ocasionalmente sinais de anestesia ligeira (movimento, tosse, esgares e sugar do tubo endotraqueal).

Se o bloqueio neuromuscular for revertido enquanto se continua a anestesia, deverão ser administradas dose adicionais de anestésico e/ou opioides conforme indicação clínica.

Bradicardia acentuada:

Em casos raros, foi observada bradicardia acentuada alguns minutos após a administração de sugamadex para reversão do bloqueio neuromuscular. A bradicardia pode ocasionalmente levar a paragem cardíaca (ver secção 4.8.) Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a alterações hemodinâmicas durante e após a reversão do bloqueio neuromuscular. O tratamento com agentes anticolinérgicos, tais como a atropina, deve ser administrado se se observar bradicardia clinicamente significativa.

Compromisso hepático:

Sugamadex não é metabolizado nem eliminado pelo fígado, pelo que não foram realizados os estudos correspondentes em doentes com compromisso hepático. Os doentes com compromisso hepático grave devem ser tratados com bastante precaução. No caso de o compromisso hepático ser acompanhado de coagulopatia, ver a informação referente ao efeito na hemostase.

Uso na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI):

Sugamadex não foi estudado em doentes a receber rocurónio ou vecurónio na UCI.

Uso para reversão de bloqueadores neuromusculares para além do rocurónio ou do vecurónio:

Sugamadex não deverá ser usado na reversão do bloqueio induzido por agentes bloqueadores **não esteroides**, tais como a succinilcolina ou as benzilisoquinolinas.

Sugamadex não deverá ser usado para a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por agentes bloqueadores **esteroides** que não sejam o rocurónio ou o vecurónio, atendendo a que não há dados sobre a eficácia e segurança para essas situações. Os dados disponíveis para a reversão do bloqueio induzido pelo pancurónio são muito reduzidos, pelo que não se aconselha o uso de sugamadex nesta situação.

Atraso na recuperação:

Situações associadas a tempos de circulação prolongados, tais como doença cardiovascular, idade avançada (ver secção 4.2, para o tempo de recuperação nos idosos) ou estados edematosos (p. ex., compromisso hepático grave), podem estar associadas a tempos de recuperação prolongados.

Reações de hipersensibilidade ao fármaco:

Os clínicos deverão estar preparados para a possibilidade de ocorrerem reações de hipersensibilidade ao fármaco (incluindo reações anafiláticas) e tomar as precauções necessárias (ver secção 4.8).

Sódio:

Este medicamento contém até 9,2 mg de sódio por ml, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A informação nesta secção baseia-se na afinidade de ligação entre sugamadex e outros fármacos, experiências não clínicas, estudos clínicos e simulações usando um modelo que tem em conta o efeito farmacodinâmico dos agentes bloqueadores neuromusculares e a interação farmacocinética entre os agentes bloqueadores neuromusculares e sugamadex. Com base nestes dados, não se preveem interações farmacodinâmicas clinicamente significativas com outros fármacos, com exceção das seguintes:

Para o toremifeno e ácido fusídico, não são de excluir as interações por deslocamento (não se esperam interações por captura clinicamente relevantes).

Para os contraceptivos hormonais, não podem ser excluídas interações por captura clinicamente relevantes (não se esperam interações por deslocamento).

Interações que potencialmente afetam a eficácia de sugamadex (interações por deslocamento):

A administração de certos fármacos após sugamadex, teoricamente, pode levar a que o rocurónio ou o vecurónio sejam deslocados do sugamadex. Consequentemente, pode ser observada recorrência de bloqueio neuromuscular. Nesta situação, o doente deverá ser ventilado. A administração do fármaco que causa deslocamento deverá ser interrompida em caso de perfusão. Nas situações em que as

potenciais interações por deslocamento podem ser antecipadas, os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados em relação aos sinais de recorrência de bloqueio neuromuscular (aproximadamente até 15 minutos) após a administração parentérica de outro fármaco num período de 7,5 horas após a administração de sugamadex.

Toremifeno:

Para o toremifeno, que tem uma afinidade de ligação ao sugamadex relativamente alta e para o qual podem estar presentes concentrações plasmáticas relativamente elevadas, pode ocorrer algum deslocamento de vecurónio ou rocurónio do complexo com sugamadex. Os médicos devem estar cientes de que a recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 poderá ser retardada em doentes que receberam toremifeno no mesmo dia da operação.

Administração intravenosa de ácido fusídico:

O uso de ácido fusídico no pré-operatório pode causar algum prolongamento na recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9. Não se prevê recorrência do bloqueio neuromuscular no pós-operatório, uma vez que a taxa de perfusão do ácido fusídico dura por um período de várias horas e os níveis sanguíneos são cumulativos por 2-3 dias. Para readministração de sugamadex, ver secção 4.2.

Interações que potencialmente afetam a eficácia de outros fármacos (interações por captura):

Devido à administração de sugamadex, alguns fármacos podem tornar-se menos eficazes por ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas (forma livre). Se se observar uma situação deste tipo, o clínico é aconselhado a considerar a readministração do medicamento, a administração de um equivalente terapêutico (preferencialmente de uma classe química diferente) e/ou a recorrer a intervenções não farmacológicas, conforme apropriado.

Contracetivos hormonais:

Prevê-se que a interação entre 4 mg/kg de sugamadex e um progestagénio pode levar a uma diminuição da exposição ao progestagénio (34% da AUC) similar à diminuição observada em caso de um esquecimento superior a 12 horas de uma dose diária de um contraceptivo oral, o qual pode levar a uma redução da eficácia. Para os estrogénios, é esperado que o efeito seja menor. Assim, a administração de um bólus de sugamadex é considerada como sendo equivalente a uma dose diária esquecida de um contraceptivo esteroide **oral** (quer combinado quer apenas com progestagénio). Se o sugamadex for administrado no mesmo dia que o contraceptivo oral, deve-se consultar o item sobre aconselhamento em caso de esquecimento de dose no folheto informativo do respetivo contraceptivo oral. No caso de contraceptivos hormonais **não orais**, o doente deverá usar adicionalmente um método contraceptivo não hormonal durante os 7 dias seguintes e consultar o folheto informativo do medicamento.

Interações devidas ao prolongamento do efeito de rocurónio ou vecurónio:

Quando são administrados no período pós-operatório medicamentos que potenciam o bloqueio neuromuscular, deverá ter-se especial atenção à possibilidade de recorrência de bloqueio neuromuscular. Por favor, consultar no folheto informativo de rocurónio ou vecurónio a lista de fármacos específicos que potenciam o bloqueio neuromuscular. No caso de ser observada recorrência de bloqueio neuromuscular, o doente pode necessitar de ventilação mecânica e readministração de sugamadex (ver secção 4.2).

Interferência com testes laboratoriais:

Em geral, sugamadex não interfere com os testes laboratoriais, com a possível exceção para o doseamento da progesterona sérica. A interferência neste doseamento observa-se para concentrações plasmáticas de sugamadex de 100 microgramas/ml (pico de concentração plasmática após injeção em bólus de 8 mg/kg).

Num estudo com voluntários, doses de 4 mg/kg e 16 mg/kg de sugamadex resultaram num prolongamento médio máximo do aPTT de 17 e 22% respetivamente e do PT(INR) de 11 e 22% respetivamente.

Estes prolongamentos médios limitados de aPTT e PT(INR) foram de curta duração (≤ 30 minutos).

Em experiências *in vitro*, foi observada uma interação farmacodinâmica (um prolongamento do aPTT e PT) com antagonistas da vitamina K, heparina não fracionada, heparinoides de baixo peso molecular, rivaroxabano e dabigatran (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não foram realizados estudos formais de interação. As interações acima referidas para adultos e as advertências na secção 4.4 deverão também ser consideradas para a população pediátrica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita a sugamadex, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. A prescrição a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente.

Amamentação

Desconhece-se se sugamadex no ser humano é excretado para o leite materno. Estudos em animais mostram excreção de sugamadex no leite. A absorção oral de ciclodextrinas, em geral, é baixa e não se prevê efeito na criança lactente após a administração de uma dose única a mulheres a amamentar. Deverá ser tomada uma decisão quanto à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstinência da terapêutica com sugamadex, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos de sugamadex na fertilidade humana não foram estudados. Estudos para avaliar a fertilidade em animais não revelaram efeitos nocivos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Sugamadex Mylan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Sugamadex Mylan é administrado concomitantemente com agentes bloqueadores neuromusculares e anestésicos em doentes cirúrgicos. A causalidade de acontecimentos adversos é, portanto, difícil de avaliar.

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes sujeitos a cirurgia foram tosse, complicações da anestesia nas vias aéreas, complicações anestésicas, hipotensão da intervenção e complicação de uma intervenção (Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

Tabela 2: Lista tabelar das reações adversas

A segurança de sugamadex foi avaliada em 3 519 indivíduos únicos através de uma base de dados de segurança de estudos de fase I-III agrupados. As seguintes reações adversas foram notificadas em ensaios controlados por placebo onde os indivíduos receberam anestesia e/ou agentes bloqueadores neuromusculares (1 078 exposições ao sugamadex *versus* 544 ao placebo):

[Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muito raros ($< 1/10\,000$)]

Classes de sistemas de órgãos	Frequências	Reações adversas (Termos preferidos)
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade ao fármaco (ver secção 4.4)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse

Classes de sistemas de órgãos	Frequências	Reações adversas (Termos preferidos)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Complicações anestésicas nas vias aéreas Complicações anestésicas (ver secção 4.4) Hipotensão da intervenção Complicação de uma intervenção

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade ao fármaco:

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em alguns doentes e voluntários (para informação sobre voluntários, ver abaixo Informação sobre voluntários saudáveis). Em ensaios clínicos realizados em doentes sujeitos a cirurgia, estas reações foram notificadas como pouco frequentes e em notificações pós-comercialização a frequência é desconhecida.

Estas reações variaram entre reações cutâneas isoladas a reações sistémicas graves (ou seja, anafilaxia, choque anafilático) e ocorreram em doentes que não tinham sido previamente expostos a sugamadex. Os sintomas associados a estas reações podem incluir: rubor, urticária, erupção eritematosa, hipotensão (grave), taquicardia, tumefação da língua, tumefação da faringe, broncospasmo e eventos pulmonares obstrutivos. As reações de hipersensibilidade grave podem ser fatais.

Nos casos notificados pós-comercialização, foi observada hipersensibilidade a sugamadex, assim como ao complexo sugamadex-rocurónio.

Complicação anestésica nas vias aéreas:

As complicações anestésicas nas vias aéreas incluem espasmos musculares contra o tubo endotraqueal, tosse, espasmo ligeiro, reação de despertar durante anestesia, tosse durante o procedimento anestésico ou cirurgia, ou respiração espontânea do doente durante o procedimento anestésico.

Complicação anestésica:

As complicações anestésicas, indicativas da restauração da função de neuromuscular, incluem o movimento de um membro ou corpo ou tosse durante o procedimento anestésico ou durante a cirurgia, esgares ou sugar do tubo endotraqueal. Ver secção 4.4 Anestesia ligeira.

Complicação de uma intervenção:

As complicações de uma intervenção incluem tosse, taquicardia, bradicardia, movimento e aumento da frequência cardíaca.

Bradicardia acentuada:

Na pós-comercialização foram observados casos isolados de bradicardia acentuada e bradicardia com paragem cardíaca alguns minutos após a administração de sugamadex (ver secção 4.4).

Recorrência de bloqueio neuromuscular:

Em estudos clínicos com indivíduos tratados com rocurónio ou vecurónio, em que o sugamadex foi administrado utilizando uma dose recomendada para a profundidade de bloqueio neuromuscular (n = 2 022), foi observada uma incidência de 0,20% para a recorrência de bloqueio neuromuscular com base na monitorização neuromuscular ou evidência clínica (ver secção 4.4).

Informação sobre voluntários saudáveis:

Um estudo com distribuição aleatória, em dupla ocultação, examinou a incidência das reações de hipersensibilidade ao fármaco em voluntários saudáveis que receberam até 3 doses de placebo (N = 76), sugamadex 4 mg/kg (N = 151) ou sugamadex 16 mg/kg (N = 148). As notificações de suspeita de reações de hipersensibilidade foram analisadas por uma comissão de peritos em ocultação. A incidência da hipersensibilidade atribuída foi de 1,3%, 6,6% e 9,5% nos grupos do placebo,

sugamadex 4 mg/kg e sugamadex 16 mg/kg, respetivamente. Não houve notificações de anafilaxia após placebo ou sugamadex 4 mg/kg. Houve apenas um caso atribuído de anafilaxia após a primeira dose de 16 mg/kg de sugamadex (incidência de 0,7%). Não houve qualquer evidência de aumento da frequência ou gravidade de hipersensibilidade com doses repetidas de sugamadex.

Num estudo anterior de desenho semelhante, houve três casos atribuídos de anafilaxia, todos após administração de sugamadex 16 mg/kg (incidência de 2,0%).

Na análise agrupada dos estudos de Fase I, os efeitos adversos considerados frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou muito frequentes ($\geq 1/10$), e mais comuns entre os indivíduos tratados com sugamadex comparativamente ao grupo placebo, incluem disgeusia (10,1%), cefaleias (6,7%), náuseas (5,6%), urticária (1,7%), prurido (1,7%), tonturas (1,6%), vômitos (1,2%) e dor abdominal (1,0%).

Informação adicional em populações especiais

Doentes pulmonares:

Em dados pós-comercialização e num ensaio clínico em doentes com história de complicações pulmonares, o broncospasmo foi notificado como um possível efeito adverso. Tal como com todos os doentes com história de complicações pulmonares, o médico deverá estar alertado sobre a possível ocorrência de broncospasmo.

População pediátrica

Em estudos com doentes pediátricos desde o nascimento até aos 17 anos de idade, o perfil de segurança de sugamadex (até 4 mg/kg) foi geralmente similar ao perfil observado nos adultos.

Doentes com obesidade mórbida

Num estudo clínico dedicado a doentes com obesidade mórbida, o perfil de segurança foi geralmente similar ao perfil dos doentes adultos em estudos combinados de Fase I a III (ver Tabela 2).

Doentes com doença sistémica grave

Num ensaio em doentes avaliados como Classe 3 ou 4 segundo a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (doentes com doença sistémica grave ou doentes com doença sistémica grave que é uma ameaça constante à vida), o perfil de reações adversas nestes doentes ASA Classes 3 e 4 foi geralmente semelhante ao observado em doentes adultos nos estudos combinados de Fase I a III (ver Tabela 2), ver secção 5.1.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Nos estudos clínicos, foi descrito 1 caso de sobredosagem acidental com 40 mg/kg sem quaisquer reações adversas significativas. Num estudo de tolerância em seres humanos, sugamadex foi bem tolerado em doses até 96 mg/kg. Não foram referidos efeitos adversos, nem efeitos adversos graves, relacionados com a dose. O sugamadex pode ser eliminado através de hemodiálise com um filtro de alto fluxo, mas não com um filtro de baixo fluxo. Com base em estudos clínicos, as concentrações plasmáticas de sugamadex são reduzidas até 70% após uma sessão de diálise entre 3 e 6 horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação:

Sugamadex é uma gama ciclodextrina modificada, a qual é um agente de ligação seletivo dos relaxantes. No plasma, forma um complexo com os agentes bloqueadores neuromusculares rocurónio ou vecurónio, o que reduz a quantidade de agente bloqueador neuromuscular disponível para se ligar aos recetores nicotínicos da junção neuromuscular. Isto resulta na reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou vecurónio.

Efeitos farmacodinâmicos:

Sugamadex foi administrado em doses entre 0,5 mg/kg e 16 mg/kg em estudos de dose-resposta do bloqueio induzido pelo rocurónio (0,6, 0,9, 1,0 e 1,2 mg/kg de brometo de rocurónio com e sem doses de manutenção) e do bloqueio induzido pelo vecurónio (0,1 mg/kg de brometo de vecurónio com ou sem doses de manutenção) em diferentes intervalos de tempo/intensidade do bloqueio. Nestes estudos, foi observada uma relação clara de dose-resposta.

Eficácia e segurança clínicas:

Sugamadex pode ser administrado em vários intervalos de tempo após administração de brometo de rocurónio ou vecurónio:

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular profundo:

Num estudo essencial, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo de rocurónio ou vecurónio. Após a última dose de rocurónio ou vecurónio, a 1-2 PTCs, foi administrado de forma aleatória 4 mg/kg de sugamadex ou 70 mcg/kg de neostigmina. O tempo desde o início da administração de sugamadex ou neostigmina até à recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 foi:

Tabela 3: Tempo (minutos) desde a administração de sugamadex ou neostigmina num bloqueio neuromuscular profundo (1-2 PTCs) após rocurónio ou vecurónio até à recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico	
	Sugamadex (4 mg/kg)	Neostigmina (70 mcg/kg)
Rocurónio		
N	37	37
Mediana (minutos)	2,7	49,0
Intervalo	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecurónio		
N	47	36
Mediana (minutos)	3,3	49,9
Intervalo	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular moderado:

Num outro estudo essencial, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo de rocurónio ou de vecurónio.

Após a última dose de rocurónio ou vecurónio, ao reaparecimento de T_2 , foi administrado de forma aleatória 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. O tempo desde o início da administração de sugamadex ou neostigmina até à recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 foi:

Tabela 4: Tempo (minutos) desde a administração de sugamadex ou neostigmina no reaparecimento de T_2 após rocurónio ou vecurónio até à recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico	
	Sugamadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
Rocurónio		
N	48	48
Mediana (minutos)	1,4	17,6
Intervalo	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecurónio		
N	48	45

Mediana (minutos)	2,1	18,9
Intervalo	1,2-64,2	2,9-76,2

A reversão pelo sugamadex do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio foi comparada à reversão pela neostigmina do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio. Ao reaparecimento de T₂, foi administrada uma dose de 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. Sugamadex proporcionou uma mais rápida reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio comparativamente à neostigmina para reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio:

Tabela 5: Tempo (minutos) desde a administração de sugamadex ou neostigmina no reaparecimento de T₂ após rocurónio ou cis-atracúrio até à recuperação da relação T₄/T₁ para 0,9

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico	
	Rocurónio e sugamadex (2 mg/kg)	Cis-atracúrio e neostigmina (50 mcg/kg)
N	34	39
Mediana (minutos)	1,9	7,2
Intervalo	0,7-6,4	4,2-28,2

Para reversão imediata:

O tempo para recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina (1 mg/kg) foi comparado com o de sugamadex (16 mg/kg, 3 minutos mais tarde) – para recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio (1,2 mg/kg).

Tabela 6: Tempo (minutos) desde a administração de rocurónio e sugamadex ou succinilcolina até à recuperação de T₁ a 10%

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico	
	Rocurónio e sugamadex (16 mg/kg)	Succinilcolina (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (minutos)	4,2	7,1
Intervalo	3,5-7,7	3,7-10,5

Numa análise agrupada, foram referidos os seguintes tempos de recuperação com 16 mg/kg de sugamadex após 1,2 mg/kg de brometo de rocurónio:

Tabela 7: Tempo (minutos) desde a administração de sugamadex aos 3 minutos após rocurónio até à recuperação da relação T₄/T₁ para 0,9, 0,8 ou 0,7

	T ₄ /T ₁ para 0,9	T ₄ /T ₁ para 0,8	T ₄ /T ₁ para 0,7
N	65	65	65
Mediana (minutos)	1,5	1,3	1,1
Intervalo	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Compromisso renal:

A eficácia e segurança de sugamadex em doentes sujeitos a cirurgia com e sem compromisso renal grave foram avaliadas em dois estudos sem ocultação. Num dos estudos, sugamadex foi administrado após o bloqueio induzido pelo rocurónio a 1-2 PTCs (4 mg/kg; N = 68); no outro estudo, sugamadex foi administrado ao reaparecimento de T₂ (2 mg/kg; N = 30). A recuperação do bloqueio foi ligeiramente maior para os doentes com compromisso renal grave em relação aos doentes sem compromisso renal. Não foi notificado bloqueio neuromuscular residual ou recorrência de bloqueio neuromuscular em doentes com compromisso renal grave nestes estudos.

Doentes com obesidade mórbida:

Um ensaio de 188 doentes que foram diagnosticados com obesidade mórbida investigou o tempo de recuperação a partir de bloqueio neuromuscular moderado ou profundo induzido por rocurónio ou vecurónio. Os doentes receberam de forma aleatória e em dupla ocultação 2 mg/kg ou 4 mg/kg de

sugamadex, conforme o apropriado para o nível de bloqueio, doseado de acordo quer com o peso corporal real quer com o peso corporal ideal. Agrupado em profundidade do bloqueio e agente bloqueador neuromuscular, o tempo mediano de recuperação para um rácio *train-of-four* (TOF) $\geq 0,9$ em doentes doseados para o peso corporal real (1,8 minutos) foi mais rápido de forma estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) em comparação com doentes doseados para o peso corporal ideal (3,3 minutos).

População pediátrica:

Desde os 2 até < 17 anos de idade:

Um ensaio clínico com 288 doentes dos 2 aos 17 anos de idade investigou a segurança e eficácia de sugamadex versus a neostigmina como agente de reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou vecurónio. A recuperação de um bloqueio moderado até um TOF *ratio* de $\geq 0,9$ foi significativamente mais rápida no grupo que recebeu sugamadex 2 mg/kg comparativamente com o grupo que recebeu neostigmina (média geométrica de 1,6 minutos na dose de 2 mg/kg de sugamadex e 7,5 minutos para neostigmina, *ratio* das médias geométricas de 0,22, 95 % IC (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). A dose de 4 mg/kg de sugamadex alcançou reversão de um bloqueio profundo com uma média geométrica de 2,0 minutos, similarmente aos resultados observados em adultos. Estes efeitos foram consistentes em todas as faixas etárias estudadas (dos 2 até < 6; dos 6 aos < 12; dos 12 até < 17 anos de idade) e igualmente para rocurónio como para vecurónio. Ver secção 4.2.

Desde o nascimento até < 2 anos de idade:

Um ensaio de 145 doentes desde o nascimento até < 2 anos de idade avaliou a segurança e eficácia de sugamadex versus a neostigmina como agente de reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou vecurónio. O tempo para recuperação neuromuscular desde um bloqueio moderado foi significativamente mais rápido ($p = 0,0002$) em participantes que receberam sugamadex 2 mg/kg comparativamente com a neostigmina (mediana de 1,4 minutos para sugamadex 2 mg/kg e 4,4 minutos para neostigmina; *hazard ratio* = 2,40; IC 95%: 1,37; 4,18). A dose de sugamadex 4 mg/kg alcançou recuperação neuromuscular rápida de um bloqueio profundo com uma mediana de 1,1 minutos. Estes efeitos foram consistentes em todas as faixas etárias estudadas (nascimento até 27 dias; 28 dias até < 3 meses de idade; 3 meses até < 6 meses de idade e 6 meses até < 2 anos de idade). Ver secção 4.2.

Doentes com doença sistémica grave:

Um ensaio com 331 doentes 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.

Em doentes 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 5 mg de dose máxima) + glicopirrolato (10 µg/kg até 1 mg de dose máxima). O perfil de reações adversas em doentes ASA Classes 3 e 4 foi geralmente semelhante ao observado em doentes adultos nos estudos combinados de Fase I a III; portanto, não é necessário nenhum ajuste da dose. Ver secção 4.8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados a partir da soma total das concentrações dos complexos de sugamadex e dos não-complexos. Assume-se que, em indivíduos anestesiados, os parâmetros farmacocinéticos, tais como a depuração e o volume de distribuição, são os mesmos para a forma de complexo com sugamadex e forma livre apenas com sugamadex.

Distribuição:

O volume de distribuição de sugamadex observado no estado de equilíbrio é de, aproximadamente, 11 a 14 litros em doentes adultos com função renal normal (com base numa análise farmacocinética clássica, não-compartimental). Nem sugamadex nem o complexo de sugamadex e rocurónio se ligam às proteínas plasmáticas ou aos eritrócitos, como demonstrado *in vitro* usando plasma humano masculino e sangue total.

Sugamadex exhibe uma cinética linear no intervalo de dose de 1 a 16 mg/kg quando administrado num bólus IV.

Metabolismo:

Em estudos pré-clínicos e clínicos, não foram observados metabolitos de sugamadex e apenas a excreção renal de medicamento inalterado foi observada como via de eliminação.

Eliminação:

Em doentes adultos anestesiados, com função renal normal, a semivida ($t_{1/2}$) de eliminação do sugamadex é de cerca de 2 horas e a depuração plasmática estimada é de cerca de 88 ml/min. Um estudo de balanço das massas demonstrou que > 90% da dose foi excretada nas primeiras 24 horas. 96% da dose foi excretada na urina, da qual, pelo menos, 95% pode ser atribuída ao sugamadex inalterado. A eliminação fecal ou pelo ar expirado foi inferior a 0,02% da dose. A administração de sugamadex a voluntários saudáveis resultou num aumento da eliminação via renal do rocurónio sob a forma de complexo.

Populações especiais:

Compromisso renal e idade:

Num estudo farmacocinético, que comparou doentes com compromisso renal grave e doentes com função renal normal, os níveis plasmáticos de sugamadex eram semelhantes durante a primeira hora após administração. Subsequentemente, os níveis diminuíam mais rapidamente no grupo de controlo. A exposição total a sugamadex foi prolongada, levando a uma exposição 17 vezes maior nos doentes com compromisso renal grave. Concentrações baixas de sugamadex são detetadas durante pelo menos 48 horas após administração em doentes com insuficiência renal grave.

Num segundo estudo que comparou indivíduos com compromisso renal moderado ou grave e indivíduos com função renal normal, a depuração do sugamadex diminuiu progressivamente e a $t_{1/2}$ prolongou-se progressivamente com o declínio da função renal. A exposição foi respetivamente 2 e 5 vezes superior em indivíduos com compromisso renal moderado e grave. As concentrações de sugamadex deixaram de ser detetáveis após 7 dias pós-dose em indivíduos com insuficiência renal grave.

Tabela 8: Um resumo dos parâmetros farmacocinéticos de sugamadex estratificados por grupo etário e função renal é apresentado abaixo:

Caraterísticas seleccionadas do doente				Parâmetros farmacocinéticos médios previstos (CV*%)		
Demografia Idade Peso corporal	Função renal Depuração da creatinina (ml/min)			Depuração (ml/min)	Volume de distribuição no estado estacionário (l)	Semivida de eliminação (h)
Adulto	Normal		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 anos 75 kg	Compromisso	Ligeiro	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Moderado	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Grave	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Idoso	Normal		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 anos 75 kg	Compromisso	Ligeiro	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Moderado	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Grave	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Adolescente	Normal		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 anos 56 kg	Compromisso	Ligeiro	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Moderado	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	Compromisso	Ligeiro	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Moderado	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	Compromisso	Ligeiro	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Moderado	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	Compromisso	Ligeiro	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Moderado	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Grave	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Lactente	Normal		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 meses 7,9 kg	Compromisso	Ligeiro	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Moderado	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Grave	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Recém-nascido	Normal		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dias 3,8 kg	Compromisso	Ligeiro	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Moderado	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Grave	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV = coeficiente de variação

Género:

Não foram observadas diferenças no género.

Raça:

Num estudo em indivíduos japoneses e caucasianos saudáveis, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Dados limitados não indicam diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em americanos africanos ou negros.

Peso corporal:

A análise farmacocinética de uma população de doentes adultos e idosos não mostrou relação clinicamente significativa da depuração e volume de distribuição com o peso corporal.

Obesidade:

Num estudo clínico em doentes com obesidade mórbida, sugamadex 2 mg/kg e 4 mg/kg foi administrado de acordo com o peso corporal real (n = 76) ou o peso corporal ideal (n = 74). A exposição a sugamadex aumentou de uma maneira linear dependente da dose após a administração de acordo com o peso corporal real ou o peso corporal ideal. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos entre doentes com obesidade mórbida e a população em geral.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, tolerância local ou compatibilidade com o sangue.

Nos estudos em animais, sugamadex é rapidamente eliminado, apesar de ter sido observado sugamadex residual no osso e dentes de ratos jovens. Estudos pré-clínicos em ratos adultos demonstraram que sugamadex não afeta negativamente a coloração dentária ou a qualidade do osso, estrutura ou metabolismo ósseo. Sugamadex não tem efeito na reparação de fraturas e remodelação do osso.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico (para ajustar o pH)
Hidróxido de sódio (para ajustar o pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Foi observada incompatibilidade física com o verapamil, ondansetrom e ranitidina.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura e diluição, a estabilidade física e química foi demonstrada por um período de 48 horas entre 2 °C e 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento diluído deve ser administrado imediatamente. Caso contrário, as condições e o tempo de conservação são da responsabilidade do utilizador e, habitualmente, deve ser guardado durante um período não superior a 24 horas e a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, com exceção dos casos em que a diluição foi efetuada sob condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I com 2 ml ou 5 ml de solução, fechado com uma rolha de borracha de clorobutílo cinzenta com selo descartável de alumínio azul-claro.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis de 2 ml, 10 frascos para injetáveis de 2 ml, 1 frasco para injetáveis de 5 ml ou 10 frascos para injetáveis de 5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Sugamadex Mylan pode ser injetado na via intravenosa de uma perfusão em curso com as seguintes soluções: cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), glucose a 50 mg/ml (5%), cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) e glucose a 25 mg/ml (2,5%), solução de lactato de Ringer, solução de Ringer, glucose a 50 mg/ml (5%) em cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

A via de perfusão deve ser lavada de forma adequada (p. ex., com cloreto de sódio a 0,9%) entre a administração de Sugamadex Mylan e a de outros fármacos.

Utilização na população pediátrica

Em doentes pediátricos, Sugamadex Mylan pode ser diluído usando cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) até perfazer uma concentração de 10 mg/ml (ver secção 6.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
Dublin
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1583/001
EU/1/21/1583/002
EU/1/21/1583/003
EU/1/21/1583/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Viartis Santé
1 rue de Turin
69007 Lyon
França

Eurofins BioPharma Product testing Budapest Kft
Anonymus Utca 6, Kerulet,
Budapest IV, 1045
Hungary

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
Hesse
61352
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM, 1 x 5 ml e 10 x 5 ml frascos para injetáveis****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sugamadex Mylan 100 mg/ml solução injetável
sugamadex

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 100 mg de sugamadex (como sugamadex sódico).
Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 mg de sugamadex (como sugamadex sódico).
500 mg/5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajustar o pH), água para
preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
10 frascos para injetáveis
500 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2-8 °C e usar num período de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
Dublin
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1583/003
EU/1/21/1583/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ETIQUETA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS, 1 x 5 ml e 10 x 5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sugamadex Mylan 100 mg/ml injetável
sugamadex
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM, 1 x 2 ml e 10 x 2 ml frascos para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sugamadex Mylan 100 mg/ml solução injetável
sugamadex

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 100 mg de sugamadex (como sugamadex sódico).
Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 mg de sugamadex (como sugamadex sódico).
200 mg/2 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio (para ajustar o pH), água para
preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis
10 frascos para injetáveis
200 mg/2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2-8 °C e usar num período de 24 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
Dublin
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1583/001
EU/1/21/1583/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ETIQUETA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS, 1 x 2 ml e 10 x 2 ml frascos para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Sugamadex Mylan 100 mg/ml injetável
sugamadex
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Sugamadex Mylan 100 mg/ml solução injetável sugamadex

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu anestesista ou médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu anestesista ou outro médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Sugamadex Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Sugamadex Mylan
3. Como é administrado Sugamadex Mylan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sugamadex Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Sugamadex Mylan e para que é utilizado

O que é Sugamadex Mylan

Sugamadex Mylan contém a substância ativa sugamadex. Sugamadex Mylan é considerado como sendo um *agente de ligação seletivo dos relaxantes*, uma vez que apenas funciona com relaxantes musculares específicos, brometo de rocurónio ou brometo de vecurónio.

Para que é utilizado Sugamadex Mylan

Quando é sujeito a alguns tipos de operações, os seus músculos devem estar em relaxamento completo. Isto torna mais fácil a operação pelo cirurgião. Por isso, a anestesia geral que lhe é administrada inclui medicamentos para fazer o relaxamento dos seus músculos. Estes medicamentos são chamados *relaxantes musculares*, como é o caso do brometo de rocurónio e do brometo de vecurónio. Porque estes medicamentos também fazem o relaxamento dos seus músculos respiratórios, precisará de ajuda para respirar (ventilação artificial) durante e após a operação até que possa respirar por si próprio novamente.

Sugamadex Mylan é usado para acelerar a recuperação dos seus músculos após uma operação, para permitir que possa respirar sozinho mais rapidamente. Para tal, combina-se com o brometo de rocurónio ou o brometo de vecurónio no seu organismo. Pode ser utilizado em adultos sempre que brometo de rocurónio ou brometo de vecurónio são utilizados.

Pode ser utilizado em recém-nascidos, lactentes, crianças pequenas, crianças e adolescentes (desde o nascimento até 17 anos de idade) quando é administrado brometo de rocurónio.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Sugamadex Mylan

Não lhe deve ser administrado Sugamadex Mylan

- se tem alergia ao sugamadex ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Informe o seu anestesista se isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu anestesista antes de lhe ser administrado Sugamadex Mylan

- se tem ou teve no passado uma doença renal. Isto é importante porque sugamadex é removido do seu corpo pelos rins.

- se tem uma doença hepática ou já teve no passado.
- se faz retenção de fluidos (edema).
- se tem doenças que se sabe que aumentam o risco de hemorragia (alterações na coagulação sanguínea) ou medicação anticoagulante.

Outros medicamentos e Sugamadex Mylan

Informe o seu anestesista se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Sugamadex Mylan pode afetar outros medicamentos ou ser afetado por eles.

Alguns medicamentos reduzem o efeito de Sugamadex Mylan

É especialmente importante que diga ao seu anestesista se tomou recentemente:

- toremifeno (usado no tratamento do cancro da mama).
- ácido fusídico (um antibiótico).

Sugamadex Mylan pode afetar os contraceptivos hormonais

Sugamadex Mylan pode tornar menos eficazes os contraceptivos hormonais – incluindo a "Pílula", anel vaginal, implantes ou um sistema hormonal intrauterino (SIU) – porque reduz a quantidade da hormona progestagénio. A quantidade de progestagénio perdida pelo uso de Sugamadex Mylan é aproximadamente a mesma que a de uma dose esquecida de um contraceptivo oral.

- Se está a tomar a **Pílula** no mesmo dia em que Sugamadex Mylan lhe é administrado, deve seguir as instruções dadas para uma dose esquecida no folheto informativo da Pílula.
- Se está a usar **outros** contraceptivos hormonais (por exemplo, anel vaginal, implante ou SIU), deverá usar um outro método contraceptivo não hormonal (tal como o preservativo) durante os 7 dias seguintes e seguir os conselhos do folheto informativo.

Efeitos nos testes sanguíneos

Em geral, Sugamadex Mylan não tem efeito sobre os testes laboratoriais. No entanto, pode afetar os resultados de um teste sanguíneo para uma hormona denominada progesterona. Fale com o seu médico se os seus valores de progesterona precisam de ser controlados no mesmo dia que receber Sugamadex Mylan.

Gravidez e amamentação

Informe o seu anestesista se está grávida ou pode estar grávida ou se está a amamentar.

Pode ainda ser-lhe administrado Sugamadex Mylan, mas precisa de discutir previamente este assunto. Desconhece-se se sugamadex pode passar para o leite materno. O seu anestesista irá ajudá-la a decidir se deve parar a amamentação, ou abster-se da terapêutica com sugamadex, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Sugamadex Mylan para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Sugamadex Mylan sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

Sugamadex Mylan contém sódio

Este medicamento contém até 9,2 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada ml. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Sugamadex Mylan

Sugamadex Mylan ser-lhe-á administrado pelo seu anestesista ou sob a supervisão do seu anestesista.

A dose

O seu anestesista irá determinar a dose de Sugamadex Mylan que precisa com base:

- no seu peso corporal
- na quantidade de relaxante muscular que ainda exerce efeito.

A dose habitual é de 2-4 mg por kg de peso corporal para doentes de qualquer idade. A dose de 16 mg/kg pode ser usada em adultos se for necessária uma recuperação urgente do relaxamento muscular.

Como é administrado Sugamadex Mylan

Sugamadex Mylan será administrado pelo seu anestesista. É administrado como uma injeção única através de uma via intravenosa.

Se lhe for administrado mais Sugamadex Mylan do que deveria

Como o seu anestesista irá monitorizar cuidadosamente a sua situação, é pouco provável que lhe seja administrado mais Sugamadex Mylan do que deveria. Mas mesmo que isso aconteça, é pouco provável que cause quaisquer problemas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu anestesista ou com outro médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se estes efeitos indesejáveis ocorrerem enquanto está sob anestesia, eles serão observados e tratados pelo seu anestesista.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Tosse
- Dificuldades nas vias respiratórias que podem incluir tosse ou movimentos como se estivesse a acordar ou a respirar fundo
- Anestesia ligeira – poderá começar a sair do sono profundo e, portanto, ter necessidade de mais anestésico. Esta situação pode fazer com que se mova ou tussa no fim da operação
- Complicações durante a intervenção, tais como alterações nos batimentos do coração, tosse ou movimento
- Diminuição da pressão arterial devido à intervenção cirúrgica

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Encurtamento da respiração devido a espasmos das vias aéreas (brôncoespasmo) em doentes com história de problemas nos pulmões
- Reações alérgicas (hipersensibilidade ao medicamento) – tais como erupção cutânea, vermelhidão, inchaço da língua e/ou garganta, falta de ar, alterações da pressão sanguínea ou ritmo cardíaco, originando por vezes uma diminuição grave da pressão sanguínea. Reações alérgicas graves ou tipo alérgicas podem pôr em risco a vida.
As reações alérgicas foram notificadas mais frequentemente em voluntários saudáveis conscientes.
- Retorno do relaxamento muscular após a operação

Frequência desconhecida

- Pode ocorrer diminuição acentuada da frequência do batimento cardíaco e diminuição da frequência do batimento cardíaco até paragem cardíaca quando é administrado Sugamadex Mylan.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu anestesista ou com outro médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).^{*} Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Sugamadex Mylan

A conservação do medicamento será assegurada pelos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2 °C a 8 °C e usar num período de 24 horas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sugamadex Mylan

- A substância ativa é o sugamadex.
1 ml de solução injetável contém 100 mg de sugamadex sódico equivalente a 100 mg de sugamadex.
Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém sugamadex sódico equivalente a 200 mg de sugamadex.
Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém sugamadex sódico equivalente a 500 mg de sugamadex.
- Os outros componentes são água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Sugamadex Mylan e conteúdo da embalagem

Sugamadex Mylan é uma solução injetável transparente incolor a ligeiramente amarela. Encontra-se disponível em quatro apresentações diferentes: embalagens contendo 1 ou 10 frascos para injetáveis com 2 ml ou 1 ou 10 frascos para injetáveis com 5 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
Dublin
Irlanda

Fabricantes

Viatrix Santé
1 rue de Turin
69007 Lyon
França

Eurofins BioPharma Product testing Budapest Kft
Anonymus Utca 6, Kerulet,
Budapest IV, 1045
Hungary

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg
61352 Hesse
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd.

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informação pormenorizada, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de **Sugamadex Mylan**

Indicações terapêuticas e posologia

Reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio em adultos.

Para a população pediátrica: sugamadex é apenas recomendado para a reversão de rotina do bloqueio induzido pelo rocurónio em doentes pediátricos desde o nascimento até 17 anos de idade.

Sugamadex deverá ser apenas administrado por ou sob a supervisão de um anestesista. Recomenda-se a utilização de uma técnica apropriada de monitorização neuromuscular para avaliar a recuperação do bloqueio neuromuscular (ver RCM, secção 4.4).

*Adultos*Reversão de rotina:

É recomendada uma dose de 4 mg/kg de sugamadex se a recuperação tiver atingido, pelo menos, 1-2 contagens pós-tetânica (PTC) após o bloqueio induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio. O tempo mediano para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 é de, aproximadamente, 3 minutos (ver RCM, secção 5.1).

Sugamadex deverá ser apenas administrado por ou sob a supervisão de um anestesista. Recomenda-se a utilização de uma técnica apropriada de monitorização neuromuscular para avaliar a recuperação do bloqueio neuromuscular (ver RCM, secção 4.4).

Adultos

Reversão de rotina:

É recomendada uma dose de 4 mg/kg de sugamadex se a recuperação tiver atingido, pelo menos, 1-2 contagens pós-tetânica (PTC) após o bloqueio induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio. O tempo mediano para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 é de, aproximadamente, 3 minutos (ver RCM, secção 5.1).

É recomendada uma dose de 2 mg/kg de sugamadex se a recuperação espontânea tiver ocorrido até, pelo menos, ao reaparecimento de T_2 após o bloqueio induzido pelo rocurónio ou pelo vecurónio. O tempo mediano para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 é de, aproximadamente, 2 minutos (ver RCM, secção 5.1).

A utilização das doses recomendadas para reversão de rotina resultará num tempo mediano ligeiramente mais rápido para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio quando comparado com o vecurónio (ver RCM, secção 5.1).

Reversão imediata após bloqueio induzido pelo rocurónio:

É recomendada uma dose de 16 mg/kg de sugamadex se existir uma necessidade clínica de reversão imediata após administração de rocurónio. Quando uma dose de 16 mg/kg de sugamadex é administrada 3 minutos após um *bólus* de 1,2 mg/kg de brometo de rocurónio, pode ser esperado um tempo mediano para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 de, aproximadamente, 1,5 minutos (ver RCM, secção 5.1).

Não existem dados que permitam recomendar a utilização de sugamadex na reversão imediata após bloqueio induzido pelo vecurónio.

Readministração de sugamadex:

Na situação excecional de recorrência de bloqueio neuromuscular pós-operatório (ver RCM, secção 4.4) após uma dose inicial de 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugamadex, é recomendado repetir uma dose de 4 mg/kg de sugamadex. Após a segunda dose de sugamadex, o doente deve ser rigorosamente monitorizado para assegurar o retorno sustentado da função neuromuscular.

Compromisso renal:

Não é recomendada a utilização de sugamadex em doentes com compromisso renal grave [incluindo doentes que necessitem de diálise ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)] (ver RCM, secção 4.4).

Doentes obesos:

Em doentes obesos, incluindo doentes com obesidade mórbida (índice de massa corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), a dose de sugamadex deverá ter como base o peso corporal atual. Devem ser utilizadas as mesmas doses recomendadas para os adultos.

População pediátrica (desde o nascimento até 17 anos de idade)

Bridion 100 mg/ml pode ser diluído para 10 mg/ml para aumentar a precisão da dosagem na população pediátrica (ver secção 6.6).

Reversão de rotina:

É recomendada uma dose de 4 mg/kg de sugamadex para reversão do bloqueio induzido pelo rocurónio se a recuperação tiver atingido, pelo menos, 1-2 PTC.

É recomendada uma dose de 2 mg/kg para reversão do bloqueio induzido pelo rocurónio ao reaparecimento de T_2 (ver RCM, secção 5.1).

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM.

Advertências e precauções especiais de utilização

Conforme a prática pós-anestésica normal, após o bloqueio neuromuscular é recomendado monitorizar o doente no período pós-operatório imediato relativamente a acontecimentos indesejáveis, incluindo recorrência de bloqueio neuromuscular.

Monitorização da função respiratória durante a recuperação:

Após reversão do bloqueio neuromuscular é obrigatório manter os doentes sob ventilação assistida até recuperação da respiração espontânea adequada. Mesmo que a recuperação do bloqueio neuromuscular esteja concluída, outros medicamentos utilizados no período peri e pós-operatório poderão deprimir a função respiratória e, por conseguinte, ser necessário continuar a ventilação assistida.

Deve ser disponibilizado suporte ventilatório adequado se houver recorrência de bloqueio neuromuscular após extubação.

Recorrência de bloqueio neuromuscular:

Em estudos clínicos com indivíduos em tratamento com rocurónio ou vecurónio, onde o sugamadex foi administrado utilizando uma dose recomendada para a profundidade de bloqueio neuromuscular, foi observada uma incidência de 0,20% para a recorrência de bloqueio neuromuscular com base na monitorização neuromuscular ou evidência clínica. A utilização de doses inferiores às recomendadas pode conduzir a um risco aumentado de recorrência de bloqueio neuromuscular após a reversão inicial e não é recomendada (ver RCM, secção 4.2 e secção 4.8).

Efeito na hemóstase:

Num estudo de voluntários, doses de 4 mg/kg e 16 mg/kg de sugamadex resultaram em prolongamentos médios máximos do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) de 17 e 22%, respetivamente, e do tempo de protrombina em termos de relação internacional normalizada [PT(INR)] de 11 e 22%, respetivamente. Estes prolongamentos médios limitados de aPTT e PT(INR) foram de curta duração (≤ 30 minutos). Com base nos dados clínicos (n=3519) e num estudo específico de 1184 doentes que foram sujeitos a cirurgia por fratura da anca/substituição *major* da articulação, não houve efeito clinicamente relevante do sugamadex 4 mg/kg, isoladamente ou em associação com anticoagulantes, na incidência de complicações hemorrágicas peri ou pós-operatórias.

Em experiências *in vitro*, foi observada uma interação farmacodinâmica (um prolongamento do aPTT e PT) com antagonistas da vitamina K, heparina não fracionada, heparinoides de baixo peso molecular, rivaroxabano e dabigatrano. Em doentes a receber profilaxia pós-operatória de rotina com anticoagulantes, esta interação farmacodinâmica não é clinicamente relevante. Deve ter-se precaução quando se considera a utilização de sugamadex em doentes que recebem tratamento anticoagulante para uma comorbilidade ou condição pré-existente.

Um aumento do risco de hemorragia não pode ser excluído em doentes:

- com défices hereditários dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K;
- com coagulopatias pré-existent;
- que tomam derivados cumarínicos e com um INR acima de 3,5;
- que tomam anticoagulantes e que recebem uma dose de sugamadex de 16 mg/kg.

Se existir uma necessidade clínica para administração de sugamadex nestes doentes, o anestesiológista tem que decidir se o benefício é superior ao possível risco de complicações hemorrágicas, tendo em consideração os antecedentes de episódios hemorrágicos e o tipo de cirurgia programada. Se sugamadex for administrado a estes doentes recomenda-se a monitorização da hemóstase e dos parâmetros da coagulação.

Tempo de espera para nova administração de agentes bloqueadores neuromusculares após reversão com sugamadex:

Tabela 1: Readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão de rotina (até 4 mg/kg de sugamadex):

Tempo de espera mínimo	Agente bloqueador neuromuscular e dose a administrar
5 minutos	1,2 mg/kg de rocurónio
4 horas	0,6 mg/kg de rocurónio ou 0,1 mg/kg de vecurónio

O início do bloqueio neuromuscular pode ser prolongado até aproximadamente 4 minutos e a duração do bloqueio neuromuscular pode ser encurtada até aproximadamente 15 minutos após readministração de 1,2 mg/kg de rocurónio dentro de 30 minutos após a administração de sugamadex.

Com base num modelo de farmacocinética, em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, o tempo de espera recomendado para reutilização de 0,6 mg/kg de rocurónio ou 0,1 mg/kg de vecurónio após reversão de rotina com sugamadex, deve ser de 24 horas. Se for necessário um tempo de espera mais curto, a dose de rocurónio a utilizar para o novo bloqueio neuromuscular deve ser de 1,2 mg/kg.

Readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão imediata (16 mg/kg de sugamadex):
Para os casos muito raros em que tal possa ser necessário, sugere-se um tempo de espera de 24 horas.

Se for necessário um bloqueio neuromuscular antes de ter passado o tempo de espera recomendado, deverá ser utilizado um **bloqueador neuromuscular não esteroide**. O início de ação do bloqueador neuromuscular despolarizante pode ser mais lento do que o esperado, uma vez que uma fração substancial dos recetores nicotínicos pós-juncionais pode estar ainda ocupada pelo bloqueador neuromuscular.

Compromisso renal:

Não é recomendada a utilização de sugamadex em doentes com compromisso renal grave, incluindo doentes que necessitam de diálise (ver RCM, secção 5.1).

Anestesia ligeira:

Quando o bloqueio neuromuscular foi revertido intencionalmente no meio da anestesia em ensaios clínicos, foram observados ocasionalmente sinais de anestesia ligeira (movimento, tosse, esgares e sugar do tubo endotraqueal).

Se o bloqueio neuromuscular é revertido enquanto se continua a anestesia, deverão ser administradas dose adicionais de anestésico e/ou opioides conforme indicação clínica.

Bradicardia acentuada:

Em casos raros, foi observada bradicardia acentuada alguns minutos após a administração de sugamadex para reversão do bloqueio neuromuscular. A bradicardia pode ocasionalmente conduzir a paragem cardíaca. (ver RCM, secção 4.8.) Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a alterações hemodinâmicas durante e após a reversão do bloqueio neuromuscular. O tratamento com agentes anticolinérgicos, tais como a atropina, deve ser administrado se se observar bradicardia clinicamente significativa.

Compromisso hepático:

Sugamadex não é metabolizado nem eliminado pelo fígado; pelo que não foram realizados estudos correspondentes em doentes com compromisso hepático. Doentes com compromisso hepático grave devem ser tratados com bastante precaução. No caso do compromisso hepático ser acompanhado de coagulopatia ver a informação referente ao efeito na hemóstase.

Utilização na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI):

Sugamadex não foi estudado em doentes a receber rocurónio ou vecurónio na UCI.

Utilização para reversão de agentes bloqueadores neuromusculares para além do rocurónio ou do vecurónio:

Sugamadex não deve ser utilizado na reversão do bloqueio induzido por agentes bloqueadores **não esteroides**, tais como a succinilcolina ou as benzilisoquinolinas.

Sugamadex não deve ser utilizado para a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por agentes bloqueadores **esteroides** que não sejam o rocurónio ou o vecurónio, atendendo a que não existem dados de eficácia e segurança para estas situações. Os dados disponíveis para a reversão do bloqueio induzido pelo pancurónio são limitados, pelo que não se aconselha a utilização de sugamadex nesta situação.

Atraso na recuperação:

Situações associadas a tempos de circulação prolongados tais como, doença cardiovascular, idade avançada (ver RCM, secção 4.2, para o tempo para recuperação nos idosos) ou estados edematosos (p. ex., compromisso hepático grave) podem estar associadas a tempos para recuperação prolongados.

Reações de hipersensibilidade ao fármaco:

Os clínicos deverão estar preparados para a possibilidade de ocorrerem reações de hipersensibilidade ao fármaco (incluindo reações anafiláticas) e tomar as precauções necessárias (ver secção 4.8).

Sódio:

Este medicamento contém até 9,2 mg de sódio por ml, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

A informação nesta secção baseia-se na afinidade de ligação entre sugamadex e outros medicamentos, experiências não clínicas, estudos clínicos e simulações utilizando um modelo que tem em conta o efeito farmacodinâmico dos agentes bloqueadores neuromusculares e a interação farmacocinética entre os agentes bloqueadores neuromusculares e sugamadex. Com base nestes dados, não se prevêem interações farmacodinâmicas clinicamente significativas com outros medicamentos, com exceção das seguintes:

Para o toremifeno e ácido fusídico não podem ser excluídas interações por deslocamento (não se esperam interações por captura clinicamente relevantes).

Para os contraceptivos hormonais não podem ser excluídas interações por captura clinicamente relevantes (não se esperam interações por deslocamento).

Interações que potencialmente afetam a eficácia de sugamadex (interações por deslocamento):

A administração de certos medicamentos após sugamadex, teoricamente, pode levar a que o rocurónio ou o vecurónio sejam deslocados do sugamadex. Consequentemente, pode ser observada recorrência de bloqueio neuromuscular. Nesta situação o doente deverá ser ventilado. A administração do medicamento que causa deslocamento deverá ser interrompida em caso de perfusão. Nas situações em que as potenciais interações por deslocamento podem ser antecipadas, os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados para sinais de recorrência de bloqueio neuromuscular (aproximadamente até 15 minutos) após a administração parentérica de outro medicamento num período de 7,5 horas após a administração de sugamadex.

Toremifeno:

Para o toremifeno, que tem uma afinidade de ligação ao sugamadex relativamente alta e para o qual podem estar presentes concentrações plasmáticas relativamente elevadas, pode ocorrer algum deslocamento de vecurónio ou rocurónio do complexo com sugamadex. Os médicos devem estar conscientes que a recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 poderá ser retardada em doentes que receberam toremifeno no mesmo dia da operação.

Administração intravenosa de ácido fusídico:

A utilização de ácido fusídico na fase pré-operatória pode causar algum atraso na recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9. Não se prevê recorrência do bloqueio neuromuscular na fase pós-operatória,

uma vez que a taxa de perfusão do ácido fusídico dura por um período de várias horas e os níveis sanguíneos são cumulativos por 2-3 dias. Para readministração de sugamadex ver RCM, secção 4.2.

Interações que potencialmente afetam a eficácia de outros medicamentos (interações por captura):

Devido à administração de sugamadex, alguns medicamentos podem tornar-se menos eficazes por ocorrer uma diminuição das concentrações plasmáticas (forma livre). Se se observar uma situação deste tipo, o clínico é aconselhado a considerar a readministração do medicamento, a administração de um equivalente terapêutico (preferencialmente de uma classe química diferente) e/ou a recorrer a intervenções não farmacológicas, conforme apropriado.

Contracetivos hormonais:

Prevê-se que a interação entre 4 mg/kg de sugamadex e um progestagénio pode levar a uma diminuição da exposição ao progestagénio (34% da AUC) semelhante à diminuição observada em caso de um esquecimento superior a 12 horas de uma dose diária de um contracetivo oral, o qual pode levar a uma redução da eficácia. Para os estrogénios, é esperado que o efeito seja inferior. Assim a administração de um *bólus* de sugamadex é considerado como sendo equivalente a uma dose diária esquecida de um contracetivo esteroide **oral** (quer combinado quer apenas com progestagénio). Se o sugamadex for administrado no mesmo dia que o contracetivo oral, deve-se consultar a recomendação em caso de esquecimento de dose no folheto informativo do contracetivo oral. No caso de contracetivos hormonais **não orais**, o doente deverá utilizar adicionalmente um método contracetivo não hormonal durante os 7 dias seguintes e consultar a recomendação no folheto informativo do medicamento.

Interações devidas ao prolongamento do efeito de rocurónio ou vecurónio:

Quando são administrados no período pós-operatório medicamentos que potenciam o bloqueio neuromuscular, deverá ter-se especial atenção à possibilidade de recorrência de bloqueio neuromuscular. Por favor, consultar o folheto informativo de rocurónio ou vecurónio, para a lista de medicamentos específicos que potenciam o bloqueio neuromuscular. No caso de ser observada recorrência de bloqueio neuromuscular, o doente pode necessitar de ventilação mecânica e readministração de sugamadex (ver RCM, secção 4.2).

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de sugamadex na gravidez.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

A administração de sugamadex a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente.

Amamentação

Desconhece-se se sugamadex é excretado no leite materno humano. Estudos em animais revelaram que sugamadex é excretado no leite materno. A absorção oral de ciclodextrinas, em geral, é baixa e não se prevê efeito na criança lactente após a administração de uma dose única a mulheres a amamentar.

Deverá ser tomada uma decisão quanto à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstinência da terapêutica com sugamadex, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos de sugamadex na fertilidade humana não foram estudados. Estudos para avaliar a fertilidade em animais não revelaram efeitos nefastos.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Bridion é administrado concomitantemente com agentes bloqueadores neuromusculares e anestésicos em doentes cirúrgicos. A causalidade de acontecimentos adversos é, portanto, difícil de avaliar. As

reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes sujeitos a cirurgia foram tosse, complicações anestésicas nas vias aéreas, complicações anestésicas, hipotensão da intervenção e complicação de uma intervenção (Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

Tabela 2: Lista tabelar das reações adversas

A segurança de sugamadex foi avaliada em 3519 indivíduos únicos através de uma base de dados de segurança de estudos de fase I-III agrupados. As seguintes reações adversas foram notificadas em ensaios controlados por placebo onde os indivíduos receberam anestesia e/ou agentes bloqueadores neuromusculares (1078 indivíduos expostos ao sugamadex versus 544 ao placebo):

[*Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$)*]

Classe de sistemas de órgãos	Frequências	Reações adversas (Termos preferidos)
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Reações de hipersensibilidade ao fármaco (ver RCM, secção 4.4)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Complicações anestésicas nas vias aéreas Complicações anestésicas (ver RCM, secção 4.4) Hipotensão da intervenção Complicação de uma intervenção

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade ao fármaco:

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em alguns doentes e voluntários (para informação sobre voluntários ver Informação sobre voluntários saudáveis de seguida). Em ensaios clínicos de doentes sujeitos a cirurgia, estas reações foram notificadas com pouca frequência e em notificações pós-comercialização a frequência é desconhecida.

Estas reações variaram desde reações cutâneas isoladas a reações sistémicas graves (ou seja, anafilaxia, choque anafilático) e ocorreram em doentes que não tinham sido previamente expostos a sugamadex. Os sintomas associados a estas reações podem incluir: rubor, urticária, erupção eritematosa, hipotensão (grave), taquicardia, tumefação da língua, tumefação da faringe, broncospasmo e eventos pulmonares obstrutivos. As reações de hipersensibilidade graves podem ser fatais.

Nos casos notificados pós-comercialização, foi observada hipersensibilidade a sugamadex, assim como ao complexo sugamadex-rocurónio.

Complicação anestésica nas vias aéreas:

As complicações anestésicas nas vias aéreas incluem espasmos musculares contra o tubo endotraqueal, tosse, espasmo ligeiro, reacção de despertar durante anestesia, tosse durante o procedimento anestésico ou cirurgia ou respiração espontânea do doente durante o procedimento anestésico.

Complicação anestésica:

As complicações anestésicas, indicativas da recuperação da função neuromuscular, incluem o movimento de um membro ou corpo ou tosse durante o procedimento anestésico ou durante a cirurgia, esgares ou sugar do tubo endotraqueal. Ver RCM, secção 4.4 anestesia ligeira.

Complicação de uma intervenção:

As complicações de uma intervenção incluem tosse, taquicardia, bradicardia, movimento e aumento da frequência cardíaca.

Bradicardia acentuada:

Na pós-comercialização foram observados casos isolados de bradicardia acentuada e bradicardia com paragem cardíaca alguns minutos após a administração de sugamadex (ver RCM, secção 4.4).

Recorrência do bloqueio neuromuscular:

Em estudos clínicos com indivíduos em tratamento com rocurónio ou vecurónio, onde o sugamadex foi administrado utilizando uma dose recomendada para a profundidade de bloqueio neuromuscular (n=2022), foi observada uma incidência de 0,20% para a recorrência de bloqueio neuromuscular com base na monitorização neuromuscular ou evidência clínica (ver RCM, secção 4.4).

Informação sobre voluntários saudáveis:

Um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, avaliou a incidência das reações de hipersensibilidade ao fármaco em voluntários saudáveis que receberam até 3 doses de placebo (n=76), sugamadex 4 mg/kg (n=151) ou sugamadex 16 mg/kg (n=148). As notificações de suspeita de reações de hipersensibilidade foram analisadas por uma comissão de peritos em ocultação. A incidência da hipersensibilidade atribuída foi de 1,3%, 6,6% e 9,5% nos grupos do placebo, sugamadex 4 mg/kg e sugamadex 16 mg/kg, respetivamente. Não houve notificações de anafilaxia após placebo ou sugamadex 4 mg/kg. Houve apenas um caso atribuído de anafilaxia após a primeira dose de 16 mg/kg de sugamadex (incidência de 0,7%). Não houve qualquer evidência de aumento da frequência ou gravidade de hipersensibilidade com doses repetidas de sugamadex.

Num estudo anterior de desenho semelhante, houve três casos atribuídos de anafilaxia, todos após administração de sugamadex 16 mg/kg (incidência de 2,0%).

Na análise agrupada dos estudos Fase I, os efeitos adversos considerados frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou muito frequentes ($\geq 1/10$) e mais comuns entre os indivíduos tratados com sugamadex comparativamente ao grupo placebo, incluem disgeusia (10,1%), cefaleias (6,7%), náuseas (5,6%), urticária (1,7%), prurido (1,7%), tonturas (1,6%), vómitos (1,2%) e dor abdominal (1,0%).

Informação adicional em populações especiais

Doentes pulmonares:

Em dados pós-comercialização e num ensaio clínico dedicado a doentes com história de complicações pulmonares, o broncospasmo foi notificado como um possível efeito adverso relacionado. Tal como com todos os doentes com história de complicações pulmonares, o médico deverá estar consciente sobre a possível ocorrência de broncospasmo.

População pediátrica

Em estudos de doentes pediátricos desde o nascimento até 17 anos de idade, o perfil de segurança de sugamadex (até 4 mg/kg) foi geralmente semelhante ao perfil observado nos adultos.

Doentes com obesidade mórbida

Num estudo clínico dedicado a doentes com obesidade mórbida, o perfil de segurança foi geralmente semelhante ao perfil dos doentes adultos em estudos combinados de Fase I a III (ver Tabela 2).

Doentes com doença sistémica grave

Num ensaio em doentes avaliados como Classe 3 ou 4 segundo a American Society of Anesthesiologists (ASA) (doentes com doença sistémica grave ou doentes com doença sistémica grave que é uma ameaça constante à vida), o perfil de reações adversas nestes doentes ASA Classes 3 e 4 foi geralmente semelhante ao observado em doentes adultos nos estudos combinados de Fase I a III (ver Tabela 2). Ver RCM, secção 5.1.

Sobredosagem

Em estudos clínicos foi descrito 1 caso de sobredosagem acidental com 40 mg/kg sem quaisquer reações adversas significativas. Num estudo de tolerância em seres humanos, sugamadex foi administrado em doses até 96 mg/kg. Não foram notificados efeitos adversos nem efeitos adversos graves relacionados com a dose.

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

Lista dos excipientes

Ácido clorídrico a 3,7% (para ajustar o pH) e/ou hidróxido de sódio (para ajustar o pH)

Água para injetáveis

Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura e diluição, a estabilidade física e química foi demonstrada por um período de 48 horas entre 2 °C e 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser administrada imediatamente. Se não for administrada imediatamente, as condições e o tempo de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, habitualmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, com exceção dos casos em que a diluição foi efetuada sob condições de assepsia controladas e validadas.

Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento diluído, ver RCM, secção 6.3.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Bridion pode ser administrado na via intravenosa de uma perfusão em curso com as seguintes soluções: cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), glucose a 50 mg/ml (5%), cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) e glucose a 25 mg/ml (2,5%), solução de lactato de Ringer, solução de Ringer, glucose a 50 mg/ml (5%) em cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

A via de perfusão deve ser lavada de forma adequada (p.ex., com cloreto de sódio a 9 mg/ml) entre a administração de Bridion e a de outros fármacos.

Utilização na população pediátrica

Em doentes pediátricos, Bridion pode ser diluído utilizando cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) até uma concentração de 10 mg/ml (ver RCM, secção 6.3).