

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sugammadex Amomed 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder sugammadexnatrium svarende til 100 mg sugammadex.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder sugammadexnatrium svarende til 200 mg sugammadex.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder op til 9,4 mg/ml natrium (se pkt. 4.4)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Klar og let gullig opløsning.

pH er mellem 7 og 8, og osmolaliteten er mellem 300 og 400 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Revertering af neuromuskulær blokade induceret af rocuronium eller vecuronium hos voksne.

For den pædiatriske population: sugammadex anbefales kun til rutinemæssig revertering af rocuronium-induceret blokade hos børn og unge i alderen 2 til 17 år.

4.2 Dosering og administration

Sugammadex må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

Sugammadex bør kun administreres af eller under supervision af en anæstesilæge.

Det anbefales at monitorere ophævelsen af den neuromuskulære blokade med en passende neuromuskulær monitoreringsteknik (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis af sugammadex afhænger af graden af den neuromuskulære blokade, der skal reverteres.

Den anbefalede dosis afhænger ikke af anæstesiregimet.

Sugammadex kan anvendes til revertering af forskellige grader af neuromuskulær blokade, der er induceret af rocuronium eller vecuronium.

Voksne

Rutinemæssig revertering

Der anbefales en dosis på 4 mg/kg sugammadex, hvis genopvågningen efter en rocuronium- eller vecuroniuminduceret blokade har nået mindst 1-2 post-tetanic counts (PTC). Mediantiden for revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 er ca. 3 minutter (se pkt. 5.1).

En dosis på 2 mg/kg sugammadex anbefales, hvis der er sket en spontan genopvågning op til mindst genetablering af T₂ efter en rocuronium- eller vecuroniuminduceret blokade. Mediantiden for revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 er ca. 2 minutter (se pkt. 5.1)

Ved brug af de anbefalede doser for rutinemæssig revertering vil mediantiden for revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 være en smule kortere for rocuroniuminduceret neuromuskulær blokade sammenlignet med vecuroniuminduceret neuromuskulær blokade (se pkt. 5.1).

Øjeblikkelig revertering af rocuroniuminduceret blokade

Hvis der er klinisk behov for øjeblikkelig revertering efter indgivelse af rocuronium, anbefales en dosis på 16 mg/kg sugammadex. Når 16 mg/kg sugammadex indgives 3 minutter efter en bolusinjektion på 1,2 mg/kg rocuroniumbromid, kan man forvente en mediantid på ca. 1,5 minut for revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 (se pkt. 5.1)

Der er ingen data, der understøtter brugen af sugammadex til øjeblikkelig revertering efter vecuroniuminduceret blokade.

Gen-administration af sugammadex

I sjældne tilfælde ved tilbagevenden af neuromuskulær blokade post-operativt (se pkt. 4.4) efter en initial dosis på 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex anbefales en gen-administration af sugammadex på 4 mg/kg. Efter den anden dosis sugammadex skal patienten monitoreres tæt for at sikre vedvarende retablering af neuromuskulær funktion.

Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter sugammadex

For ventetider vedrørende gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter revertering med sugammadex, se pkt. 4.4.

Yderligere information om specielle patientgrupper

Ældre patienter

Efter indgivelse af sugammadex, ved genetablering af T₂ efter en rocuroniuminduceret blokade, var mediantiden for revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 hos voksne (18-64 år) 2,2 minutter, hos ældre patienter (65-74 år) var den 2,6 minutter, og hos gamle patienter (75 år eller mere) var den 3,6 minutter. Der anbefales samme dosering som til voksne, selvom genopvågningstiderne hos ældre er tilbøjelige til at være længere (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Brug af sugammadex anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter med behov for dialyse (CrCl < 30 ml/min)) (se pkt. 4.4).

Studier med patienter med svært nedsat nyrefunktion giver ikke tilstrækkelig sikkerhedsinformation til at understøtte brugen af sugammadex hos disse patienter (se også pkt. 5.1).

Ved let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 og < 80 ml/min):

Der anbefales samme dosis som til voksne uden nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed, når anvendelse af sugammadex hos patienter med svært nedsat leverfunktion overvejes, eller når svært nedsat leverfunktion ledsages af koagulopati (se pkt. 4.4).

Ved mild til moderat nedsat leverfunktion: da sugammadex hovedsageligt udskilles via nyrerne er dosisjustering ikke nødvendig.

Overvægtige patienter

Ved dosering til overvægtige patienter, inklusive sygeligt overvægtige patienter (BMI (body mass index) ≥ 40 kg/m²), bør dosis af sugammadex fastsættes i forhold til patientens faktiske kropsvægt. De anbefalede doseringer for voksne bør følges.

Pædiatrisk population

Børn og unge (2-17 år)

Sugammadex kan fortyndes til 10 mg/ml for at øge doseringsnøjagtigheden hos den pædiatriske population (se pkt. 6.6).

Rutinemæssig revertering

Der anbefales en dosis på 4 mg/kg sugammadex til revertering af rocuroniuminduceret blokade, hvis genopvågningen har nået mindst 1-2 PTC.

Der anbefales en dosis på 2 mg/kg til revertering af rocuroniuminduceret blokade ved genetablering af T₂ (se pkt. 5.1).

Øjeblikkelig revertering

Øjeblikkelig revertering hos børn og unge er ikke blevet undersøgt.

Nyfødte og spædbørn

Der er kun begrænset erfaring med sugammadex hos spædbørn (30 dage til 2 år), og hos nyfødte (yngre end 30 dage) er brugen ikke blevet undersøgt. Brugen af sugammadex til nyfødte og spædbørn kan derfor ikke anbefales, før der foreligger yderligere data.

Administration

Sugammadex bør administreres intravenøst som en enkelt bolusinjektion. Bolusinjektionen bør gives hurtigt, inden for 10 sekunder, i et eksisterende i.v. drop (se pkt. 6.6). Sugammadex er kun administreret som en enkel bolusinjektion i kliniske forsøg.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som ved almindelig postanæstetisk praksis efter neuromuskulær blokade, anbefales det at monitorere patienten i den umiddelbare post-operative periode for utilsigtede hændelser, herunder tilbagevenden af neuromuskulær blokade.

Monitorering af den respiratoriske funktion under genopvågning

Ventilering af patienterne er påkrævet indtil tilstrækkelig spontan respiration er reetableret efter revertering af neuromuskulær blokade. Selv om revertering af den neuromuskulære blokade er fuldstændig, kan andre lægemidler, som er anvendt i den peri- og postoperative periode, undertrykke den respiratoriske funktion, og derfor kan ventilering stadig være påkrævet. Hvis neuromuskulær blokade vender tilbage efter ekstubation, skal tilstrækkelig ventilering foretages.

Tilbagevenden af neuromuskulær blokade

I kliniske studier med forsøgspersoner behandlet med rocuronium eller vecuronium, hvor sugammadex blev administreret med en dosis tilpasset dybden af den neuromuskulære blokade, blev der observeret tilbagevenden af neuromuskulær blokade med en incidens på 0,20% baseret på neuromuskulær monitorering eller klinisk evidens. Brug af lavere doser end anbefalet kan føre til øget risiko for tilbagevenden af neuromuskulær blokade efter initial revertering og anbefales ikke (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Effekt på hæmostase

I et studie med frivillige resulterede doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex i maksimale gennemsnitlige forlængelser af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) på henholdsvis 17 og 22% og af protrombintid international normaliseret ratio [PT(INR)] på henholdsvis 11 og 22%. Disse

begrænsede gennemsnitlige aPTT- og PT(INR)-forlængelser var af kort varighed (≤ 30 minutter). Baseret på den kliniske database (N=3.519) og på et specifikt studie med 1.184 patienter, der havde gennemgået operation for hoftefraktur/udskiftning af større led, var der ingen klinisk relevant effekt på forekomsten af peri- eller postoperative blødningskomplikationer af sugammadex 4 mg/kg alene eller i kombination med antikoagulantia.

I *in vitro* forsøg bemærkede man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- og PT-forlængelse) med vitamin K-antagonister, ufraktioneret heparin, lavmolekylære heparinoider, rivaroxaban og dabigatran. Disse farmakodynamiske interaktioner er ikke klinisk relevante hos patienter, der får rutine post-operativ profylaktisk antikoagulantia. Der bør udvises forsigtighed, når sugammadex overvejes til patienter i behandling med terapeutiske antikoagulantia for en allerede eksisterende eller co-morbid tilstand.

En øget blødningsrisiko kan ikke udelukkes hos patienter:

- med arvelig mangel på vitamin K-afhængig koagulationsfaktor
- med allerede eksisterende koagulopati
- i behandling med coumarinderivater og med en INR på over 3,5
- i behandling med antikoagulantia, og som får 16 mg/kg sugammadex.

Hvis der er medicinsk behov for at give sugammadex til disse patienter, skal anæstesiologen afgøre, om fordelene opvejer de mulige risici for blødningskomplikationer under hensyntagen til patientens tidligere blødningsepisoder, samt hvilken type operation der er planlagt. Hvis sugammadex administreres til disse patienter, anbefales monitorering af hæmostase og koagulationsparametre.

Ventetider for gen-administration af neuromuskulært blokerende stoffer (NMBA) efter revertering med sugammadex

Tabel 1: Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter rutinemæssig revertering (op til 4 mg/kg sugammadex):

Mindst ventetid	Neuromuskulært blokerende stoffer og dosis, der skal administreres
5 minutter	1,2 mg/kg rocuronium
4 timer	0,6 mg rocuronium eller 0,1 mg/kg vecuronium

Indtræden af den neuromuskulære blokade kan forlænges op til ca. 4 minutter, og varigheden af den neuromuskulære blokade kan forkortes ca. 15 minutter efter gen-administration af rocuronium 1,2 mg/kg inden for 30 minutter efter administration af sugammadex

På baggrund af en farmakokinetisk modelbeskrivelse bør den anbefalede ventetid hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion med hensyn til gen-administration af 0,6 mg/kg rocuronium eller 0,1 mg/kg vecuronium efter rutinemæssig revertering med sugammadex være 24 timer. Hvis kortere ventetid er påkrævet, bør rocuroniumdosis til en ny neuromuskulær blokade være 1,2 mg/kg.

Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter øjeblikkelig revertering (16 mg/kg sugammadex): i de meget sjældne tilfælde, hvor dette er påkrævet, anbefales en ventetid på 24 timer.

Hvis neuromuskulær blokade er påkrævet før den anbefalede ventetid er gået, bør et **non-steroidt neuromuskulært blokerende stof** anvendes. Virkningen af et depolariserende neuromuskulært blokerende stof kan indtræde langsommere end forventet, da en væsentlig del af nikotinreceptorerne i de neuromuskulære endplader fortsat kan være optaget af det neuromuskulært blokerende stof.

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af sugammadex anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, herunder dialysekrævende patienter (se pkt. 5.1).

Let anæstesi

I kliniske studier, hvor en ønsket revertering af neuromuskulær blokade blev foretaget midt under anæstesen, blev der af og til observeret tegn på let anæstesi (bevægelse, hoste, grimasser og sutten på det trakeale rør).

Hvis neuromuskulær blokade reverterer mens anæstesen fortsættes, skal der gives yderligere doser anæsteticum og/eller opioid som klinisk indiceret.

Udtalt bradykardi

I sjældne tilfælde er der set udtalt bradykardi inden for få minutter efter administration af sugammadex til revertering af neuromuskulær blokade. Bradykardi kan af og til føre til hjertestop (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres tæt for hæmodynamiske forandringer under og efter revertering af neuromuskulær blokade. Behandling med antikolinerge lægemidler såsom atropin skal administreres, hvis klinisk signifikant bradykardi observeres.

Nedsat leverfunktion

Sugammadex bliver ikke metaboliseret i eller udskilt via leveren. Derfor er der ikke udført dedikerede studier på patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med svær nedsat leverfunktion skal behandles med stor forsigtighed (se pkt. 4.2). Hvis nedsat leverfunktion ledsages af koagulopati, se informationen vedr. virkningen på hæmostase.

Anvendelse på intensiv terapi afsnit (ITA)

Anvendelse af sugammadex er ikke undersøgt på intensivafdelinger hos patienter, der får rocuronium eller vecuronium.

Anvendelse til revertering af andre neuromuskulært blokerende stoffer end rocuronium/vecuronium

Sugammadex bør ikke anvendes til revertering af blokade induceret af **non-steroid** neuromuskulært blokerende stoffer såsom succinylcholin- eller benzyliisoquinoliniumforbindelser.

Sugammadex bør ikke anvendes til revertering af neuromuskulær blokade induceret af andre **steroid** neuromuskulært blokerende stoffer end rocuronium eller vecuronium, eftersom der ikke findes data for effekt og sikkerhed for disse tilfælde. Der findes begrænsede data for revertering af pancuroniuminduceret blokade, men det tilrådes ikke at anvende sugammadex i denne situation.

Forsinket opvågning

Tilstande forbundet med forlænget cirkulationstid, såsom kardiovaskulær sygdom, alder (se pkt. 4.2 for opvågningstiden hos ældre) eller ødematøs tilstand (f.eks. svært nedsat leverfunktion), kan medføre længere opvågningstider.

Lægemedelloverfølsomhedsreaktioner

Læger bør være forberedt på mulige lægemedelloverfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner) og derfor tage de nødvendige forholdsregler (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 9,4 mg natrium pr. ml, svarende til 0,5% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Informationen i dette afsnit er baseret på bindingsaffinitet mellem sugammadex og andre lægemidler, ikke-kliniske eksperimenter, kliniske studier og simuleringer, hvor der anvendes en model, der tager højde for den farmakodynamiske effekt af neuromuskulære blokkere og den farmakokinetiske interaktion mellem neuromuskulære blokkere og sugammadex. På baggrund af disse data, forventes

ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner med andre lægemidler, med undtagelse af følgende:

For toremifen og fusidinsyre kan fortrængnings-interaktioner ikke udelukkes (der forventes ingen klinisk relevante bindings-interaktioner).

For hormonelle præventionsmidler kan klinisk relevante bindings-interaktioner ikke udelukkes (der forventes ingen fortrængnings-interaktioner).

Interaktioner, som muligvis påvirker effekten af sugammadex (fortrængnings-interaktioner)

Administrationen af visse lægemidler efter sugammadex kan teoretisk set fortrænge rocuronium eller vecuronium fra sugammadex. Som resultat heraf kan tilbagevenden af neuromuskulær blokade opstå. I sådanne situationer skal patienten ventileres. Administration af det lægemiddel, som forårsagede fortrængelsen skal ophøre, hvis der er tale om infusion. I situationer hvor potentielle fortrængnings-interaktioner kan forventes, bør patienter monitoreres tæt for tegn på tilbagevenden af neuromuskulær blokade (ca. 15 minutter) efter parenteral administration af et andet lægemiddel, som gives i op til 7,5 timer efter sugammadex.

Toremifen

For toremifen, som har en relativt høj bindingsaffinitet til sugammadex, og for hvilket der kan være relativt høje plasmakoncentrationer til stede, kan der forekomme nogen fortrængning af vecuronium eller rocuronium fra det dannede kompleks med sugammadex. Lægen skal være opmærksom på, at revertering af T_4/T_1 -ratioen til 0,9 derfor kan være forsinket hos patienter, som har fået toremifen på operationsdagen.

Intravenøs administration af fusidinsyre

Anvendelse af fusidinsyre i den præoperative fase kan forårsage nogen forsinkelse af revertering af T_4/T_1 -ratioen til 0,9. Neuromuskulær blokade forventes ikke at genopstå i den postoperative fase, da infusionshastigheden af fusidinsyre er over en periode på flere timer, og blodniveauet er kumulativt over 2-3 dage. For gen-administration af sugammadex se pkt. 4.2.

Interaktioner, som muligvis påvirker effekten af andre lægemidler (bindings-interaktioner)

Samtidig administration af sugammadex, kan nedsætte effekten af visse lægemidler, da (de frie) plasmakoncentrationer nedsættes. Hvis dette opstår, anbefales det lægen at overveje gen-administration af lægemidlet, administration af et terapeutisk lignende lægemiddel (her foretrækkes en anden kemisk klasse) og/eller en ikke-farmakologisk intervention.

Hormonelle præventionsmidler

Interaktionen mellem 4 mg/kg sugammadex og et progestogen var forventet at føre til et fald i progestogeneksposeringen (34% af AUC) svarende til det fald, som ses, når en daglig dosis af et oralt præventionsmiddel tages 12 timer for sent, hvilket kan medføre reduceret effektivitet. For østrogener forventes effekten at være mindre. Derfor anses administration af en bolus-dosis sugammadex for at svare til én glemt daglig dosis af et **oralt** præventionsmiddel (enten kombinations- eller rent progestogenpræparat). Hvis sugammadex administreres samme dag som et oralt præventionsmiddel indtages, bør man følge de råd, der er givet vedrørende glemte tabletter i indlægssedlen for det orale præventionsmiddel. Hvis der anvendes et **ikke-oralt** hormonalt præventionsmiddel skal patienten de efterfølgende 7 dage anvende et alternativt ikke-hormonelt præventionsmiddel og følge rådene i indlægssedlen.

Interaktioner pga. vedvarende effekt af rocuronium eller vecuronium

Når lægemidler, der potenserer neuromuskulær blokade, anvendes postoperativt, skal man være særligt opmærksom på risikoen for tilbagevenden af neuromuskulær blokade (se pkt. 4.4). Se venligst indlægssedlen for rocuronium eller vecuronium, hvor der findes en liste over de lægemidler, som potenserer neuromuskulær blokade. I tilfælde af tilbagevenden af neuromuskulær blokade kan patienten få behov for mekanisk ventilering og gen-administration af sugammadex (se pkt. 4.2).

Påvirkning af laboratorieundersøgelser

I almindelighed påvirker sugammadex ikke laboratorieundersøgelser, dog med mulig undtagelse af serum-progesteronmåling. Påvirkning af denne test er blevet observeret ved sugammadex plasmakoncentrationer på 100 mikrogram/ml ($C_{\max}$ efter en bolusinjektion på 8 mg/ml).

I et studie med frivillige resulterede doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex i maksimale gennemsnitlige forlængelser af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) på henholdsvis 17 og 22% og af protrombintid (PT)[INR] på henholdsvis 11 og 22%. Disse begrænsede gennemsnitlige aPTT- og PT(INR)-forlængelser var af kort varighed (≤ 30 minutter).

I *in vitro* forsøg bemærkede man en farmakodynamisk interaktion (aPTT og PT forlængelse) med vitamin K antagonist, ufraktioneret heparin, heparinoider med lav molekylvægt, rivaroxaban og dabigatran (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. De ovennævnte interaktioner for voksne og advarslerne i pkt. 4.4 skal også tages i betragtning, når det drejer sig om pædiatriske patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for sugammadex under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering af sugammadex til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om sugammadex udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist, at sugammadex udskilles i modermælken. Den orale absorption af cyclodextrin er generelt lav, og der forventes ingen effekt på ammede børn, som følge af administrationen af en enkelt dosis til ammende kvinder. Det skal beslutes, om amning eller behandling med sugammadex skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke foretaget undersøgelser af sugammadex' virkning på human fertilitet. Dyreforsøg til vurdering af fertiliteten viser ingen skadelige virkninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sugammadex Amomed har ingen kendt indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sugammadex administreres samtidigt med neuromuskulære blokkere og anæstetika hos kirurgiske patienter. Den kausale sammenhæng mellem bivirkninger og lægemiddel er derfor vanskelig at vurdere.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos kirurgiske patienter var hoste, luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesi, anæstesikomplikationer, hypotension under indgrebet og behandlingskomplikationer (Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)).

Tabel 2: Bivirkningstabel

Sikkerheden af sugammadex blev vurderet hos 3.519 individuelle forsøgspersoner i en sikkerhedsdatabase for puljede fase I-III-studier. Følgende bivirkninger blev rapporteret i placebokontrollerede studier, hvor forsøgspersonerne fik anæstetika og/eller neuromuskulære blokkere (1.078 forsøgspersoner fik sugammadex, og 544 fik placebo):

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed [*Meget almindelig* ($\geq 1/10$), *Almindelig* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), *Ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), *Sjælden* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), *Meget sjælden* ($< 1/10.000$)]

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger (Foretrukne termer)
Immunsystemet	Ikke almindelig	Lægemiddelloverfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4)
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesi Anæstesikomplikationer (se pkt. 4.4) Hypotension under indgrebet Behandlingskomplikationer

Beskrivelse af udvalgte bivirkningerLægemiddelloverfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, er set hos nogle patienter og frivillige (for information om frivillige, se afsnittet Information om raske frivillige nedenfor). I kliniske studier med kirurgiske patienter blev disse reaktioner rapporteret som værende ikke almindelige og blev efter markedsføring rapporteret med en ukendt frekvens.

Disse reaktioner varierede fra isolerede reaktioner på huden til alvorlige systemiske reaktioner (f.eks. anafylaksi, anafylaktisk chok) og forekom hos patienter, som ikke tidligere har været behandlet med sugammadex. Symptomer, der er associeret med disse reaktioner, kan være: rødmen, urticaria, erytematøs udslæt, (alvorlig) hypotension, takykardi, opsvulmet tunge, hævelse i svælget, bronkospasme og pulmonale obstruktive hændelser. Svære overfølsomhedsreaktioner kan være letale. I indberetninger efter markedsføring er der observeret overfølsomhed over for sugammadex samt over for sugammadex-rocuronium-komplekset.

Luftvejskomplikation forårsaget af anæstesi

Luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesi inkluderede modstand mod endotrakealtuben, hoste, let modstand, opvågningsreaktion under operationen, hoste under anæstesi eller under operationen eller spontan respiration relateret til anæstesiproceduren.

Anæstesikomplikation

Anæstesikomplikationer, der er indikative for genopbygning af den neuromuskulære funktion, inkluderer bevægelse af ekstremiteter eller kroppen, hoste under anæstesiproceduren eller operationen, grimasser eller sutten på endotrakealtuben (se pkt. 4.4).

Behandlingskomplikation

Behandlingskomplikationer inkluderede hoste, takykardi, bradykardi, bevægelse og øget hjertefrekvens.

Udtalt bradykardi

Efter markedsføring er der set enkelte tilfælde af udtalt bradykardi og bradykardi med hjertestop inden for få minutter efter administration af sugammadex (se pkt. 4.4)

Tilbagevenden af neuromuskulær blokade

I kliniske studier med forsøgspersoner behandlet med rocuronium eller vecuronium, hvor sugammadex blev administreret med en dosis tilpasset dybden af den neuromuskulære blokade (N=2.022), blev der observeret tilbagevenden af neuromuskulær blokade med en incidens på 0,20% baseret på neuromuskulær monitorering eller klinisk evidens (se pkt. 4.4).

Information om raske frivillige

Et randomiseret, dobbeltblindet studie undersøgte incidensen af lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner hos raske frivillige, der havde fået op til 3 doser placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) eller sugammadex 16 mg/kg (N=148). Indberetninger om formodet overfølsomhed blev bedømt af en blindet komité. Incidensen af adjudikeret overfølsomhed var henholdsvis 1,3%, 6,6% og 9,5% i placebogruppen og grupperne med sugammadex 4 mg/kg og sugammadex 16 mg/kg. Der var ingen indberetninger om anafylaksi efter placebo eller sugammadex 4 mg/kg. Der var et enkelt tilfælde af adjudikeret anafylaksi efter første dosis sugammadex 16 mg/kg (incidens 0,7%). Der var ikke evidens for øget hyppighed eller forværring af overfølsomhed ved gentagen dosering af sugammadex. I et tidligere studie med sammenligneligt design var der tre adjudikerede tilfælde af anafylaksi, alle efter sugammadex 16 mg/kg (incidens 2%).

I den puljede fase-1 database var de bivirkninger, som blev anset for at være almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller meget almindelige ($\geq 1/10$) og hyppigere hos forsøgspersoner, der blev behandlet med sugammadex end i placebogruppen, følgende: dysgeusi (10,1%), hovedpine (6,7%), kvalme (5,6%), urticaria (1,7%), pruritus (1,7%), svimmelhed (1,6%), opkastning (1,2%) og abdominalsmerter (1,0%).

Yderligere information om specielle populationer

Lungepatienter

Efter markedsføring og i et dedikeret klinisk forsøg hos patienter med lungekomplikationer i anamnesen blev der rapporteret bronkospasmer som en mulig relateret bivirkning. For alle patienter med lungekomplikationer i anamnesen bør lægen være opmærksom på muligheden for forekomst af bronkospasmer.

Pædiatrisk population

I studier med pædiatriske patienter i alderen 2-17 år var sikkerhedsprofilen for sugammadex (op til 4 mg/kg) generelt sammenlignelig med profilen hos voksne.

Sygeligt overvægtige patienter

I et dedikeret klinisk studie med sygeligt overvægtige patienter var sikkerhedsprofilen generelt sammenlignelig med profilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier (se tabel 2)

Patienter med alvorlig systemisk sygdom

I et studie med patienter, der blev vurderet som værende American Society of Anesthesiologists (ASA) klasse 3 eller 4 (patienter med alvorlig systemisk sygdom eller patienter med alvorlig systemisk sygdom, som er konstant livstruende), var bivirkningsprofilen hos disse ASA-klasse 3- eller 4-patienter generelt sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier (se tabel 2 og pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev der rapporteret ét tilfælde af utilsigtet overdosering med 40 mg/kg uden signifikante bivirkninger. I et tolerancestudie på mennesker blev sugammadex administreret i doser op til 96 mg/kg. Der blev ikke rapporteret om dosisrelaterede bivirkninger eller alvorlige bivirkninger. Sugammadex kan fjernes ved hæmodialyse ved brug af et højflux-filter, men ikke med et lavflux-filter. Baseret på kliniske studier reduceres sugammadex-koncentrationerne i plasma med op til 70% efter 3-6 timers dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: alle andre terapeutiske produkter, antidoter, ATC-kode: V03AB35.

Virkningsmekanisme

Sugammadex er et modificeret gammacyclodextrin, der er en Selektiv Relaksantia Antidot. Det danner et kompleks med de neuromuskulært blokerende stoffer rocuronium eller vecuronium i plasma og reducerer dermed mængden af neuromuskulært blokerende stoffer, der ellers vil binde til nicotin receptorerne ved den neuromuskulære endeplade. Dette resulterer i en revertering af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium eller vecuronium

Farmakodynamisk virkning

Sugammadex er blevet administreret med doser fra 0,5 mg/kg til 16 mg/kg i dosis-respons studier af rocuroniuminduceret blokade (0,6; 0,9; 1,0 og 1,2 mg/kg rocuroniumbromid med og uden vedligeholdelsesdoser) og vecuroniuminduceret blokade (0,1 mg/kg vecuroniumbromid med og uden vedligeholdelsesdoser) på forskellige tidspunkter/dybder af blokaden. Der blev i disse studier set et tydeligt dosis-respons-forhold.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sugammadex kan administreres på flere forskellige tidspunkter efter administration af rocuronium- eller vecuroniumbromid:

Rutinemæssig revertering – dyb neuromuskulær blokade

I et pivotalt studie fik patienter rocuronium- eller vecuroniumgruppen i randomiseret orden. Efter den sidste dosis rocuronium eller vecuronium, ved 1-2 PTC, blev 4 mg/kg sugammadex eller 70 µg/kg neostigmin administreret i randomiseret orden. Tiden fra begyndelsen af administrationen af sugammadex eller neostigmin til revertering af T_4/T_1 -ratioen til 0,9 var:

Tabel 3: Tiden (minutter) fra administrering af sugammadex eller neostigmin ved dyb neuromuskulær blokade (1-2 PTC) efter rocuronium eller vecuronium til revertering af T_4/T_1 -ratioen til 0,9

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70µg/kg)
Rocuronium	37	37
N	2,7	49,0
Median (minutter)	1,2 - 16,1	13,3 - 145,7
Område		
Vecuronium	47	36
N	3,3	49,9
Median (minutter)	14 - 68,4	46,0 - 312,7
Område		

Rutinemæssig revertering – moderat neuromuskulær blokade

I et andet pivotalt studie fik patienter rocuronium- eller vecuroniumgruppen i randomiseret orden. Efter den sidste dosis af rocuronium eller vecuronium, ved genetablering til T₂, blev 2 mg/kg sugammadex eller 50 µg/kg neostigmin administreret i randomiseret orden. Tiden fra begyndelsen af administrationen af sugammadex eller neostigmin til revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9 var:

Tabel 4: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex eller neostigmin ved genetablering af T₂ efter rocuronium eller vecuronium til revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rocuronium	48	48
N	1,4	17,6
Median (minutter)	0,9 - 5,4	3,7 - 106,9
Område		
Vecuronium	48	45
N	2,1	18,9
Median (minutter)	1,2 - 64,2	2,9 - 76,2
Område		

Revertering med sugammadex af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium blev sammenlignet med reverteringen med neostigmin af den neuromuskulære blokade induceret af cisatracurium. Ved genetablering af T₂ blev en dosis på 2 mg/kg sugammadex eller 50 µg/kg neostigmin administreret. Sugammadex gav en hurtigere revertering af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium sammenlignet med revertering med neostigmin af den neuromuskulære blokade induceret af cisatracurium.

Tabel 5: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex eller neostigmin ved genetablering af T₂ efter rocuronium eller cisatracurium til revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Rocuronium og sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurium og neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Median (minutter)	1,9	7,2
Område	0,7 - 6,4	4,2 - 28,2

For umiddelbar revertering

Tiden til revertering efter succinylcholininduceret neuromuskulær blokade (1 mg/kg) blev sammenlignet med sugammadex (16 mg/kg, 3 minutter senere) – induceret revertering fra rocuronium induceret neuromuskulær blokade (1,2 mg/kg).

Tabel 6: Tiden (minutter) fra administration af rocuronium og sugammadex eller succinylcholin ved genetablering af T₁ 10%

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Rocuronium og sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholin (1 mg/kg)
N	55	55
Median (minutter)	4,2	7,1
Område	3,5 - 7,7	3,7 - 10,5

I en samlet analyse blev følgende reverteringsstider for 16 mg/kg sugammadex efter 1,2 mg/kg rocuroniumbromid rapporteret:

Tabel 7: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex 3 minutter efter rocuronium til revertering af T₄/T₁-ratioen til 0,9; 0,8 eller 0,7

	T ₄ /T ₁ til 0,9	T ₄ /T ₁ til 0,8	T ₄ /T ₁ til 0,7
N	65	65	65

Median (minutter)	1,5	1,3	1,1
Område	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Nedsat nyrefunktion

To åbne studier sammenlignede virkningen og sikkerheden af sugammadex hos kirurgiske patienter med og uden svært nedsat nyrefunktion. I et studie blev sugammadex administreret efter rocuronium-induceret blokade ved 1-2 PTCer (4 mg/kg; N=68); i det andet studie blev sugammadex administreret ved tilbagevenden af T₂ (2 mg/kg; N=30). Ophævelse af blokaden tog moderat længere tid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion. Der blev ikke rapporteret om tilbageværende eller tilbagevendende neuromuskulær blokade hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i disse studier.

Sygeligt overvægtige patienter

Et studie med 188 patienter, der blev diagnosticeret som værende sygeligt overvægtige, undersøgte tiden til revertering fra rocuronium- eller vecuronium-induceret moderat eller dyb neuromuskulær blokade. Patienterne fik 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, afhængigt af blokadeniveau, doseret i henhold til enten faktisk kropsvægt eller ideel kropsvægt (ideal body weight (IBW)) i et randomiseret dobbeltblindet design. I en puljet analyse af blokadedybde og neuromuskulært blokerende stof var mediantiden til revertering til en TOF (train-of-four)-ratio $\geq 0,9$ hos patienter doseret i henhold til faktisk kropsvægt (1,8 minutter) statistisk signifikant hurtigere ($p < 0,0001$) sammenlignet med patienter doseret i henhold til ideel kropsvægt (3,3 minutter).

Pædiatrisk population

Et studie med 288 patienter i alderen 2 til < 17 år undersøgte sikkerhed og virkning af sugammadex versus neostigmin til revertering af neuromuskulær blokade induceret af rocuronium eller vecuronium.

Ophævelsen af moderat blokade til en TOF-ratio på $\geq 0,9$ var betydeligt hurtigere i sugammadex 2 mg/kg-gruppen sammenlignet med neostigmingruppen (geometrisk gennemsnit på 1,6 minutter for sugammadex 2 mg/kg og 7,5 minutter for neostigmin, ratio for geometrisk gennemsnit 0,22, 95% CI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Sugammadex 4 mg/kg opnåede revertering fra dyb blokade med et geometrisk gennemsnit på 2,0 minutter, svarende til de resultater der blev observeret hos voksne. Disse virkninger var konsistente for alle undersøgte alderskohorter (2 til < 6 ; 6 til < 12 ; 12 til < 17 år) og for både rocuronium og vecuronium (se pkt. 4.2).

Patienter med alvorlig systemisk sygdom

Et studie med 331 patienter, der blev vurderet som værende ASA-klasse 3 eller 4, undersøgte forekomsten af behandlingsrelateret arytmi (sinusbradykardi, sinustakykardi eller andre typer hjerterytmie) efter administration af sugammadex.

Hos patienter, der fik sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg eller 16 mg/kg), var forekomsten af behandlingsrelateret arytmi generelt sammenlignelig med neostigmin (50 µg/kg op til en maksimal dosis på 5 mg) + glycopyrrolat (10 µg/kg op til en maksimal dosis på 1 mg). Bivirkningsprofilen hos ASA-klasse 3- og 4-patienter var generelt sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet (se pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske parametre for sugammadex var beregnet ud fra den totale sum af nonkompleksbundne og kompleksbundne koncentrationer af sugammadex. Farmakokinetiske parametre som clearance og fordelingsvolumen antages at være de samme for nonkompleksbundet og kompleksbundet sugammadex i bedøvede patienter.

Fordeling

Sugammadex' observerede steady-state fordelingsvolumen er ca. 11-14 liter hos voksne patienter med normal nyrefunktion (baseret på konventionel, ikke-kompartmental farmakokinetisk analyse).

Hverken sugammadex eller komplekset af sugammadex og rocuronium binder til plasmaproteiner eller erythrocytter, som blev vist in vitro med hankønsplasma og fuldblod. Sugammadex udviser lineær kinetik i dosisintervallet 1 til 16 mg/kg, når det administreres som en i.v.-bolusdosis.

Biotransformation

I prækliniske og kliniske studier er der ikke set sugammadex metabolitter, og der blev kun set renal udskillelse af det uomdannede produkt som eliminationsvej.

Elimination

Hos voksne narkosepatienter med normal nyrefunktion er sugammadex' eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) omkring 2 timer og den estimerede plasma-clearance omkring 88 ml/min. Et massebalancestudie viste at > 90% af dosis blev udskilt inden 24 timer. 96% af dosis blev udskilt i urinen, hvor 95% var uomdannet sugammadex. Udskillelsen via fæces eller udåndet luft var mindre end 0,02% af dosis. Administration af sugammadex i raske frivillige resulterede i en øget renal eliminering af rocuroniumkomplekset.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion og alder

I et farmakokinetisk studie, der sammenlignede patienter med svært nedsat nyrefunktion med patienter med normal nyrefunktion, var sugammadex-niveauerne i plasma ens i den første time efter dosering, og derefter faldt niveauerne hurtigst i kontrolgruppen. Den totale eksponering for sugammadex blev forlænget, hvilket medførte 17 gange højere eksponering hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Lave koncentrationer af sugammadex er sporbare i mindst 48 timer efter dosering hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

I et andet studie, der sammenlignede forsøgspersoner med moderat eller svært nedsat nyrefunktion med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, faldt sugammadex' clearance progressivt, og $t_{1/2}$ blev forlænget gradvist med aftagende nyrefunktion. Eksponeringen var henholdsvis 2 og 5 gange højere hos forsøgspersoner med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Koncentrationer af sugammadex var ikke længere detekterbare 7 dage efter dosering hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion

Tabel 8: En oversigt over de farmakokinetiske (PK) parametre for sugammadex, stratificeret ud fra alder og nyrefunktion, er vist nedenfor:

Udvalgte patientkarakteristika				Gennemsnitlige forventede PK-parametre (CV*%)		
Demografi Alder Kropsvægt	Nyrefunktion Creatinin-clearance (ml/min)			Clearance (ml/min)	Fordelingsvolumen ved <i>steady-state</i> (liter)	Eliminations- halveringstid (timer)
Voksne	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 år	Nedsat	Let	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Moderat	30	28 (24)	14	7 (23)
		Svært	10	8 (25)	15	24 (25)
Ældre	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 år	Nedsat	Let	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		Moderat	30	28 (25)	14	7 (23)
		Svært	10	8 (25)	15	24 (24)
Unge	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 år	Nedsat	Let	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Moderat	29	24 (24)	11	6 (24)
		Svært	10	7 (25)	11	22 (25)
Mellem barndom og teenagealder	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)

9 år 29 kg	Nedsat	Let	30	21 (24)	6	4 (22)
		Moderat	18	12 (25)	6	7 (24)
		Svært	6	3 (26)	6	25 (25)
Tidlig barndom	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 år 16 kg	Nedsat	Let	19	11 (25)	3	4 (23)
		Moderat	12	6 (25)	3	7 (24)
		Svært	4	2 (25)	3	28 (26)

CV = variationskoefficient

Køn

Der er ikke set nogen kønsforskelle.

Race

Der er ikke set nogen kliniske relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre i et studie med raske japanske og kaukasiske patienter. Begrænsede data indikerer ikke forskelle i farmakokinetiske parametre hos sorte eller afroamerikanere.

Kropsvægt

Populationsfarmakokinetisk analyse hos voksne og ældre patienter viste ikke klinisk relevante forhold af clearance og fordelingsvolumen med kropsvægten.

Overvægt

I et klinisk studie med sygeligt overvægtige patienter blev sugammadex 2 mg/kg og 4 mg/kg doseret i henhold til faktisk kropsvægt (n=76) eller ideel kropsvægt (n=74). Eksponeringen for sugammadex steg på en dosisafhængig, lineær måde efter administration i henhold til faktisk kropsvægt eller ideel kropsvægt. Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i farmakokinetiske parametre mellem sygeligt overvægtige patienter og befolkningen generelt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Sugammadex elimineres hurtigt hos diverse arter i prækliniske studier, selvom retention af sugammadex blev observeret i knogler og tænder hos unge rotter. Non-kliniske studier med unge voksne og fuldt udviklede rotter har vist, at sugammadex ikke påvirker tandfarve eller knoglekvalitet, knoglestruktur eller knoglemetabolisme negativt. Sugammadex har ingen effekt på heling af frakturer og remodellering af knoglevæv.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltsyre og/eller natriumhydroxid (til pH justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Fysisk uforlidelighed er rapporteret med verapamil, ondansetron og ranitidin.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter første åbning og fortynding er der vist kemisk og fysisk stabilitet i brug op til 48 timer ved 2 °C til 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortyndede produkt anvendes med det samme. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug af produktet brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml eller 5 ml opløsning i et gennemsigtigt type I-glas, hætteglas, lukket med en belagt brombutylgummiprop forseglet med et orange aftageligt låg.

Pakningsstørrelse: 10 hætteglas af 2 ml.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sugammadex Amomed kan injiceres i intravenøse infusionslanger med følgende infusionsvæsker: natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), glucose 50 mg/ml (5%), natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) og glucose 25 mg/ml (2,5%), Ringer-lactat, Ringer og glucose 50 mg/ml (5%) i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).

Infusionsslangen skal skylles grundigt (f.eks. med 0,9% natriumchlorid) mellem administration af Sugammadex Amomed og andre lægemidler.

Brug i den pædiatriske population

Til pædiatriske patienter kan Sugammadex Amomed fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) til en koncentration på 10 mg/ml (se pkt. 6.3)

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1708/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. januar 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Sugammadex Amomed findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Biofactor GmbH
Rudolf-Huch Straße 14
38667 Bad Harzburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON, 10 x 2 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sugammadex Amomed 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning
sugammadex

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 100 mg sugammadex (som sugammadexnatrium)
Hver 2 ml hætteglas indeholder 200 mg sugammadex (som sugammadexnatrium).
200 mg/2 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre hjælpestoffer: saltsyre og/eller natriumhydroxid (til pH justering), vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
10 hætteglas
200 mg/2 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Opbevares ved 2-8 °C efter anbrud og fortynding og skal anvendes inden for 24 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugt opløsning kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1708/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS, 2 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sugammadex Amomed 100 mg/ml injektionsvæske
sugammadex
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sugammadex Amomed 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning sugammadex

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg anæstesilægen eller lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt anæstesilægen eller en anden læge, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Sugammadex Amomed
3. Sådan får du Sugammadex Amomed
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Sugammadex Amomed er

Sugammadex Amomed indeholder det aktive stof sugammadex. Sugammadex Amomed er en selektiv relaksantia-antidot, da det kun virker sammen med specifikke muskelafslappende midler, rocuroniumbromid eller vecuroniumbromid.

Hvad Sugammadex Amomed bruges til

Ved visse typer operationer skal dine muskler være helt afslappede. Det gør det lettere for kirurgen at operere. Almindelige bedøvelsesmidler, du vil få til dette, inkluderer lægemidler, der får dine muskler til at slappe af. De kaldes muskelafslappende midler, rocuroniumbromid og vecuroniumbromid er eksempler på disse. Da disse lægemidler også får dine vejtrækningsmuskler til at slappe af, har du brug for hjælp til at trække vejret (kunstigt åndedræt) under og efter operationen, indtil du selv kan trække vejret igen.

Sugammadex Amomed bruges til at vække musklerne hurtigere efter en operation for at du hurtigere kan komme til at trække vejret selv igen. Det gør det ved at binde sig til rocuroniumbromid eller vecuroniumbromid i kroppen. Det kan bruges hos voksne, når rocuroniumbromid eller vecuroniumbromid har været anvendt og hos børn og unge (i alderen 2 til 17 år), når rocuroniumbromid har været anvendt til at opnå et moderat afslapningsniveau.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Sugammadex Amomed

Få ikke Sugammadex Amomed

- hvis du er allergisk over for sugammadex eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Fortæl anæstesilægen, hvis dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt anæstesilægen, før du får Sugammadex Amomed

- Hvis du har eller har haft nyresygdomme. Dette er vigtigt, da Sugammadex Amomed fjernes fra kroppen via nyrerne.
- Hvis du har eller har haft en leversygdom.
- Hvis du har væskeophobninger (ødemer).

- Hvis du har en sygdom, som er kendt for at øge blødningsrisikoen (give forstyrrelser i blodkoagulationen), eller hvis du tager medicin, som nedsætter blodets evne til at størkne (blodfortyndende medicin).

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til små børn under 2 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Sugammadex Amomed

→ Fortæl det altid til anæstesilægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Sugammadex Amomed kan påvirke andre lægemidler eller kan påvirkes af dem.

Lægemidler, der nedsætter virkningen af Sugammadex Amomed

- Det er især vigtigt, at du fortæller anæstesilægen, hvis du for nylig har taget:
- toremifen (til behandling af brystkræft)
- fusidinsyre (antibiotikum)

Sugammadex Amomed kan påvirke virkningen af hormonelle præventionsmidler

- Sugammadex Amomed kan nedsætte effekten af hormonelle præventionsmidler – inklusive p-piller, vaginalring, implantat eller hormonspiral – fordi det reducerer mængden af hormonet progestogen, som du får. Den mængde progestogen, du mister ved anvendelsen af Sugammadex Amomed svarer til at glemme en p-pille.
 - Hvis du tager p-pillen samme dag, som du får Sugammadex Amomed, skal du følge vejledning for en glemt dosis i indlægssedlen for p-pillen.
 - Hvis du anvender andre hormonelle præventionsmidler (for eksempel vaginalring, implantat eller spiral), skal du anvende et ekstra ikke-hormonelt præventionsmiddel (såsom kondom) de næste 7 dage og følge vejledningen i indlægssedlen for præventionsmidlet

Indvirkning på blodprøver

Generelt har Sugammadex Amomed ikke indvirkning på laboratorieprøver. Det kan dog påvirke resultatet af blodprøver for hormonet progesteron. Tal med lægen, hvis dit progesteronniveau skal måles samme dag, som du får Sugammadex Amomed.

Graviditet og amning

→ Fortæl anæstesilægen, hvis du er gravid eller ammer, eller har mistanke om, at du er gravid.

Lægen kan stadig give dig Sugammadex Amomed, men det bør diskuteres først.

Det er ukendt, om sugammadex udskilles i mælken hos mennesker. Anæstesilægen vil hjælpe dig med at beslutte, om amning eller behandling med sugammadex skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved Sugammadex Amomed for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sugammadex Amomed påvirker ikke evnen til at køre bil og arbejde med maskiner.

Sugammadex Amomed indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 9,4 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) i hver ml. Dette svarer til 0,5% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Sugammadex Amomed

Du vil få Sugammadex Amomed af en anæstesilæge eller under overvågning af anæstesilægen.

Dosering

Anæstesilægen vil beregne den Sugammadex Amomed-dosis du skal have, baseret på:

- din vægt

- hvor meget den muskelafslappende medicin stadig påvirker dig
- Den sædvanlige dosis er 2-4 mg pr. kg legemsvægt for voksne og for børn og unge mellem 2 og 17 år. En dosis på 16 mg/kg kan anvendes hos voksne, hvis akut opvågningen fra den muskelafslappede tilstand er påkrævet.

Sådan får du Sugammadex Amomed

Du får Sugammadex Amomed af anæstesilægen. Det gives som en enkelt indsprøjtning i en infusionslange.

Hvis du har fået for meget Sugammadex Amomed

Anæstesilægen vil overvåge din tilstand nøje, og du vil derfor næppe få for meget Sugammadex Amomed. Hvis det alligevel skulle ske, så vil det sandsynligvis ikke give problemer.

Spørg anæstesilægen eller anden læge, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis disse bivirkninger opstår, mens du er bedøvet, vil de blive set og behandlet af din anæstesilæge.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hoste
- Luftvejsproblemer som kan inkludere hoste eller bevægelser som kan tyde på, at du vågner eller tager en indånding
- Let bedøvelse – du kan begynde at komme ud af den dybe søvn, så du behøver mere bedøvelsesmiddel. Dette kan medføre, at du bevæger dig eller hoster ved slutningen af operationen
- Komplikationer under behandlingen såsom ændringer i hjerterefrekvens (puls), hoste eller bevægelser
- Et fald i blodtrykket som følge af operationen

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Kortåndethed som følge af muskelkramper i luftvejene (bronkospasmer) opstod hos patienter, der har eller har haft lungeproblemer
- Allergiske reaktioner (lægemiddeloverfølsomhed) – såsom udslæt, rødmen, opsvulmet tunge og/eller svælg, stakåndethed, ændringer i blodtrykket eller hjerterytmen, der nogle gange bevirker et alvorligt fald i blodtrykket. Alvorlige allergiske eller allergilignende reaktioner kan være livstruende
Allergiske reaktioner blev rapporteret hyppigere hos rask frivillige ved bevidsthed
- Tilbagevenden af muskelafslapning efter operationen

Hyppighed ikke kendt

- Alvorlig nedsat puls, evt. førende til hjerrestop, kan forekomme, når Sugammadex Amomed administreres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din anæstesilæge eller anden læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevaringen vil blive varetaget af sundhedspersonalet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter første åbning og fortynding opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) og skal anvendes inden for 24 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sugammadex Amomed indeholder:

- Aktivt stof: sugammadex
1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder sugammadexnatrium svarende til 100 mg sugammadex
Hvert 2 ml hætteglas indeholder sugammadexnatrium svarende til 200 mg sugammadex
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker, saltsyre og/eller natriumhydroxid

Udseende og pakningsstørrelser

Sugammadex Amomed er en klar og svagt gul opløsning til indsprøjtning.
Pakningsstørrelsen er 10 hætteglas med 2 ml injektionsvæske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Østrig

Fremstiller

Biofactor GmbH
Rudolf-Huch Straße 14
38667 Bad Harzburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztria)
Tel.: + 43 1 5037244

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα

AOP Orphan Φαρμακευτική Ελλάδας ΜΕΠΕ
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 2107781283

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France

AOP Orphan Pharmaceuticals France
Tél: + 33 1 85 74 69 44

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Malta

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 386 64209900

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH - organizačná
zložka
Tel: + 421 902 566 333

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

United Kingdom (Northern Ireland)

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Sugammadex Amomed på Det Europæiske
Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

For mere detaljerede oplysninger henvises til Produktresuméet for Sugammadex Amomed.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for sugammadex er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om risiko for overfølsomhed herunder anafylaktiske reaktioner fra litteraturen og spontane indberetninger samt på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC overfølsomhedsreaktioner over for sugammadex-rocuronium-komplekset for som minimum at være en rimelig mulighed hos patienter behandlet med sugammadex for revertering af neuromuskulær blokade induceret af rocuronium. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder sugammadex, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for sugammadex er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende sugammadex forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.