

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 100 mg sugammadex.
Hvert hetteglass på 2 ml inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 200 mg sugammadex.
Hvert hetteglass på 5 ml inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 500 mg sugammadex.

Hjelpestoff med kjent effekt

Inneholder opptil 9,7 mg/ml natrium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
Klar og fargeløs til svakt gul oppløsning.
pH er mellom 7 og 8, og osmolalitet er mellom 300 og 500 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reversering av neuromuskulær blokade induisert av rokuronium eller vekuronium hos voksne over 18 år.

For pediatrik populasjon: sugammadex anbefales kun til rutinemessig reversering av rokuroniumindusert blokade hos barn og ungdom mellom 2 og 17 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sugammadex skal kun administreres av, eller under tilsyn av, en anestesilege. Bruk av egnet monitoreringsteknikk anbefales for å monitorere gjenvinning av muskelkraft etter neuromuskulær blokade (se pkt. 4.4).

Den anbefalte dosen med sugammadex er avhengig av nivået av den neuromuskulære blokaden som skal reverseres.

Den anbefalte dosen er ikke avhengig av anestesiregimet.

Sugammadex kan brukes til å reversere forskjellige nivåer av neuromuskulær blokade induisert av rokuronium eller vekuronium:

Voksne

Rutinemessig reversering:

En dose med sugammadex på 4 mg/kg anbefales hvis recovery har nådd minst 1-2 "post-tetanic counts" (PTC) etter blokade induisert av rokuronium eller vekuronium. Median tid til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 er rundt 3 minutter (se pkt. 5.1).

En dose med sugammadex på 2 mg/kg anbefales dersom spontan recovery har inntruffet med en verdi lik eller høyere enn T_2 (dvs. 2 utslag på TOF-monitor) etter blokade induisert av rokuronium eller vekuronium. Median tid til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 er rundt 2 minutter (se pkt. 5.1).

Bruk av den anbefalte dosen for rutinemessig reversering vil resultere i en noe raskere median tid til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 for rokuroniumindusert blokade sammenlignet med vekuroniumindusert blokade (se pkt. 5.1).

Øyeblikkelig reversering av rokuroniumindusert blokade:

Dersom det er et klinisk behov for øyeblikkelig reversering etter administrering av rokuronium, anbefales en dose med sugammadex på 16 mg/kg. Når en sugammadexdose på 16 mg/kg administreres 3 minutter etter en bolusdose med rokuronium på 1,2 mg/kg, kan en median tid til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 på omtrent 1,5 minutt forventes (se pkt. 5.1).

Det foreligger ikke data for å anbefale bruk av sugammadex til øyeblikkelig reversering av vekuroniumindusert blokade.

Gjentatt administrering av sugammadex:

Dersom en neuromuskulær blokade i en usedvanlig situasjon skulle gjeninntre postoperativt (se pkt. 4.4) etter en startdose på 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, anbefales en gjentatt dose på 4 mg/kg med sugammadex. Etter dose nummer to av sugammadex, skal pasienten overvåkes nøye for å sikre varig gjenoppretting av neuromuskulær funksjon.

Gjentatt administrering av rokuronium eller vekuronium etter sugammadex:

For ventetid før gjentatt administrering av rokuronium eller vekuronium etter reversering med sugammadex, se pkt. 4.4.

Tilleggsinformasjon angående spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon:

Bruk av sugammadex hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert dialysepasienter ($CrCl < 30$ ml/min)) anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Studier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon gir ikke tilstrekkelige sikkerhetsdata til å støtte bruk av sugammadex i denne pasientgruppen (se også pkt. 5.1).

Ved lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 og < 80 ml/min): De anbefalte dosene er de samme som for voksne med normal nyrefunksjon.

Eldre pasienter:

Etter administrering av sugammadex ved gjenopptreden av T_2 etter en rokuroniumindusert blokade, var median tid til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 hos voksne (18-64 år) 2,2 minutter, hos eldre voksne (65-74 år) var den 2,6 minutter og hos enda eldre voksne (75 år eller mer) var den 3,6 minutter. Selv om tiden til gjenvinning av muskelkraft hos eldre har tendens til å være langsommere, skal de samme doseringsanbefalingene som til voksne følges (se pkt. 4.4).

Overvektige pasienter:

Til overvektige pasienter, inkludert sykkelig overvektige pasienter ($BMI \geq 40$ kg/m²), skal sugammadexdosen baseres på den faktiske kroppsvekten. De samme doseringsanbefalingene som til voksne skal følges.

Nedsatt leverfunksjon:

Studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke blitt utført. Forsiktighet skal utvises når behandling med sugammadex vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller nedsatt leverfunksjon med samtidig koagulasjonsforstyrrelse (se pkt. 4.4).

Ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon: Fordi sugammadex hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene er det ikke nødvendig med dosejustering.

Pediatrike pasienter

Data for barnepopulasjonen er begrenset (kun én studie for reversering av rokuroniumindusert blokade ved gjenopptreden av T_2).

Barn og ungdom:

For **rutinemessig** reversering av rokuroniumindusert blokada ved gjenopptreden av T₂ hos barn og ungdom (2-17 år) anbefales 2 mg/kg sugammadex.

Bridion 100 mg/ml kan fortynnes til 10 mg/ml for å øke nøyaktigheten ved dosering til barn (se pkt. 6.6).

Andre rutinemessige reverseringssituasjoner har ikke blitt undersøkt og anbefales derfor ikke inntil ytterligere data blir tilgjengelig.

Øyeblikkelig reversering hos barn og ungdom er ikke blitt studert og anbefales derfor ikke inntil ytterligere data blir tilgjengelig.

Nyfødte og spedbarn:

Det er bare begrenset erfaring med bruk av sugammadex til spedbarn (30 dager til 2 år), og nyfødte spedbarn (mindre enn 30 dager gamle) har ikke blitt undersøkt. Bruk av sugammadex til nyfødte og spedbarn anbefales derfor ikke inntil ytterligere data blir tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Sugammadex skal administreres intravenøst som én enkelt bolusinjeksjon. Bolusinjeksjonen skal gis hurtig, innen 10 sekunder, i en eksisterende intravenøs infusjonsslange (se pkt. 6.6). Sugammadex har bare blitt administrert som én enkelt bolusinjeksjon i kliniske studier.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I samsvar med vanlig praksis etter en neuromuskulær blokada, er det anbefalt å overvåke pasienten for bivirkninger i den postoperative perioden, inkludert gjeninntredende neuromuskulær blokada.

Monitorering av respirasjonsfunksjonen under recovery:

Kunstig ventilering er obligatorisk for pasientene inntil spontan respirasjon er gjenopprettet etter reversering av neuromuskulær blokada. Selv om recovery fra neuromuskulær blokada er fullstendig, kan andre legemidler som brukes i den peri- og postoperative perioden hemme respirasjonsfunksjonen. Derfor kan det fortsatt være nødvendig med kunstig ventilering.

Skulle neuromuskulær blokada gjeninntre etter ekstubering, må det sørges for tilstrekkelig ventilering.

Gjeninntreden av neuromuskulær blokada:

I kliniske studier på pasienter behandlet med rokuronium eller vekuronium, hvor sugammadex ble administrert i en dose tilpasset dybden av den neuromuskulære blokaden, ble det observert gjeninntreden av neuromuskulær blokada med en insidens på 0,20 %, basert på neuromuskulær monitorering eller kliniske funn. Bruk av lavere doser enn anbefalt kan føre til økt risiko for gjeninntreden av neuromuskulær blokada etter initial reversering, og dette anbefales ikke (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Effekt på hemostase:

I en studie på frivillige med doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex var gjennomsnittlig maksimal forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid (APTT) henholdsvis 17 og 22 %, og protrombintid (internasjonal normalisert ratio) [PT(INR)] henholdsvis 11 og 22 %. Disse beskjedne gjennomsnittlige APTT og PT(INR)-forlengelsene hadde kort varighet (< 30 minutter). Basert på søk i kliniske databaser (N = 3519) og en spesifikk studie av 1184 pasienter som ble operert for hoftebrudd/utskiftninger av store ledd, fant man ingen klinisk relevant effekt av sugammadex 4 mg/kg alene eller i kombinasjon med antikoagulantia på forekomsten av peri- eller postoperative blødningskomplikasjoner.

I *in vitro*-forsøk ble en farmakodynamisk interaksjon (forlenget APTT og PT) registrert med K-vitaminantagonister, ufraksjonert heparin, lavmolekylære heparinoide substanser, rivaroksaban og dabigatran. Hos pasienter som får rutinemessig postoperativ profylaktisk behandling med antikoagulantia, er denne farmakodynamiske interaksjonen ikke relevant. Forsiktighet skal utvises når man overveier bruk av sugammadex hos pasienter som får behandling med antikoagulantia for en eksisterende eller komorbid tilstand.

En økt risiko for blødninger kan ikke utelukkes hos pasienter:

- med arvelige K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktormangler,
- med eksisterende koagulopati,
- stående på kumarinderivater og med en INR over 3,5,
- stående på antikoagulantia med en dose på 16 mg/kg sugammadex.

Hvis det er et medisinsk behov for å gi sugammadex til disse pasientene, må anestesilegen avgjøre om fordelene oppveier mulig risiko for blødningskomplikasjoner, tatt i betraktning pasientens blødningshistorie og planlagt kirurgi. Hvis sugammadex gis til disse pasientene anbefales det at hemostase- og koagulasjonsparametre overvåkes.

Ventetider for gjentatt administrering av neuromuskulære blokkere etter reversering med sugammadex:

Tabell 1: Gjentatt administrering av rokuronium eller vekuronium etter rutinemessig reversering (opp til 4 mg/kg sugammadex):

Minimum ventetid	NMBA (neuromuskulære blokkere) og dose som skal administreres
5 minutter	1,2 mg/kg rokuronium
4 timer	0,6 mg/kg rokuronium eller 0,1 mg/kg vekuronium

Inntreden av neuromuskulær blokade kan utsettes med inntil om lag 4 minutter, og varigheten av neuromuskulær blokade kan forkortes med inntil om lag 15 minutter etter gjentatt administrering med rokuronium 1,2 mg/kg innen 30 minutter etter administrering av sugammadex.

Basert på farmakokinetisk modellering bør den anbefalte ventetiden før ny administrering av 0,6 mg/kg rokuronium eller 0,1 mg/kg vekuronium til pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon, etter rutinemessig reversering med sugammadex, være 24 timer. Dersom en kortere ventetid er nødvendig, bør dosen rokuronium for en ny neuromuskulær blokade være 1,2 mg/kg.

Gjentatt administrering av rokuronium eller vekuronium etter øyeblikkelig reversering (16 mg/kg sugammadex):

For de svært sjeldne tilfellene der dette kan være nødvendig, anbefales en ventetid på 24 timer.

Hvis neuromuskulær blokade er nødvendig før ventetiden har passert, skal en **ikke-steroid neuromuskulær blokker** benyttes. Tiden før en depolariserende neuromuskulær blokker begynner å virke kan være lengre enn forventet, fordi en betydelig andel av de postsynaptiske nikotinreseptorene fremdeles kan være blokkert av den neuromuskulære blokkeren.

Nedsatt nyrefunksjon:

Bruk av sugammadex til pasienter med alvorlig nyresvikt, inkludert pasienter som trenger dialyse, anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Lett anestesi:

Når neuromuskulær blokade ble reversert midt under anestesen i kliniske studier, merket man av og til tegn på lettere anestesi (bevegelse, hosting, grimaser og suging på trakealtuben).

Dersom neuromuskulær blokade reverseres mens anestesen fortsetter, bør tilleggsdoser med anestetikum og/eller opioid gis på kliniske indikasjoner.

Betydelig bradykardi:

I sjeldne tilfeller har betydelig bradykardi blitt observert minutter etter administrasjon av sugammadex ved reversering av neuromuskulær blokkade. Bradykardi kan i noen tilfeller føre til hjertestans (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn på hemodynamiske endringer under og etter reversering av neuromuskulær blokkade. Antikolinergika, som atropin, bør gis dersom klinisk signifikant bradykardi observeres.

Nedsatt leverfunksjon:

Sugammadex blir ikke metabolisert eller skilt ut via leveren, derfor har man ikke utført spesifikke studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør behandles med stor forsiktighet. Ved tilfeller av nedsatt leverfunksjon med samtidige koagulasjonsforstyrrelser, se informasjon om effekt på hemostase.

Bruk i intensivavdeling:

Bruk av sugammadex på pasienter som får rokuronium eller vekuronium i intensivavdeling er ikke undersøkt.

Bruk til reversering av andre neuromuskulære blokkere enn rokuronium/vekuronium:

Sugammadex skal ikke brukes til å reversere blokkade induisert med **ikke-steroid**e neuromuskulære blokkere som suksametonium eller benzylokinolinforbindelser.

Sugammadex skal ikke brukes til å reversere neuromuskulær blokkade induisert med andre **steroid**e neuromuskulære blokkere enn rokuronium eller vekuronium fordi det ikke finnes data vedrørende effekt og sikkerhet i slike situasjoner. Begrensede data er tilgjengelig for reversering av pankuroniumindusert blokkade, men det tilrådes ikke å bruke sugammadex i den situasjonen.

Forsinket recovery:

Forhold som har sammenheng med forlenget sirkulasjonstid slik som kardiovaskulær sykdom, høy alder (se pkt. 4.2 for tid til recovery hos eldre) eller ødematøs tilstand (f.eks. alvorlig nedsatt leverfunksjon) kan medføre lenger tid til recovery.

Legemiddelrelaterte overfølsomhetsreaksjoner:

Klinikere bør være forberedt på muligheten for legemiddelrelaterte overfølsomhetsreaksjoner (inklusive anafylaktiske reaksjoner) og ta de nødvendige forholdsregler (se pkt. 4.8).

Natrium:

Dette legemidlet inneholder inntil 9,7 mg natrium per ml, tilsvarende 0,5% av WHO sitt anbefalte daglige maksimumsinntak på 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjonen i dette avsnittet er basert på bindingsaffinitet mellom sugammadex og andre legemidler, ikke-kliniske forsøk, kliniske studier og simuleringer ved bruk av en modell som tar hensyn til den farmakodynamiske effekten av neuromuskulære blokkere og den farmakokinetiske interaksjonen mellom neuromuskulære blokkere og sugammadex. Basert på disse data forventes ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaksjoner med andre legemidler, med unntak av følgende: For toremifen og fusidinsyre kan man ikke utelukke fortrenningsinteraksjoner (ingen kliniske relevante kompleksdannende interaksjoner forventes).

For hormonelle prevensjonsmidler kan man ikke utelukke klinisk relevante kompleksdannende interaksjoner (ingen fortrenningsinteraksjoner forventes).

Interaksjoner med potensiell påvirkning på effekten av sugammadex (fortrenningsinteraksjoner):

Ved administrering av visse legemidler etter sugammadex, kan rokuronium eller vekuronium teoretisk bli fortrenget fra sugammadex. Som et resultat av dette vil man kunne observere en gjeninntreden av neuromuskulær blokkade. I denne situasjonen må pasienten ventileres. Administrering av legemidlet som forårsaket fortrenningen bør stanses i tilfelle det dreier seg om en infusjon. I situasjoner når potensielle fortrenningsinteraksjoner kan forutses, skal pasientene nøye overvåkes for tegn på

gjeninntreden av neuromuskulær blokade (i omtrent 15 minutter) etter parenteral administrering av et annet legemiddel innen et tidsrom på 7,5 timer etter administrering av sugammadex.

Toremifen:

Toremifen har en relativt høy bindingsaffinitet for sugammadex og dermed kan relativt høye plasmakonsentrasjoner oppstå. Det kan forekomme noe fortrenkning av vekuronium eller rokuronium fra komplekset med sugammadex. Klinikere bør være oppmerksom på at gjeninntreden av T₄/T₁ ratio til 0,9 kan derfor bli forsinket hos pasienter som har fått toremifen på operasjonsdagen.

Intravenøs administrering av fusidinsyre:

Bruk av fusidinsyre i den preoperative fasen kan gi noe forsinket recovery av T₄/T₁ ratio til 0,9. Det er ikke forventet gjeninntreden av neuromuskulær blokade i den post-operative fasen ettersom infusjonsraten av fusidinsyre varer i flere timer og blodnivåene er kumulative i 2-3 dager. For gjentatt administrering av sugammadex, se pkt. 4.2.

Interaksjoner med potensiell påvirkning på effekten av andre legemidler (kompleksdannende interaksjoner):

Ved administrering av sugammadex, kan effekten av visse legemidler bli mindre på grunn av en reduksjon i (fri) plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.5, hormonelle prevensjonsmidler).

Dersom en slik situasjon oppstår, rådes klinikerer til å vurdere en gjentatt administrering av legemidlet, administrering av et terapeutisk likeverdig legemiddel (helst fra en annen kjemisk gruppe) og/eller ikke-farmakologisk intervensjon ut ifra hva som er hensiktsmessig.

Hormonelle prevensjonsmidler:

Interaksjonen mellom 4 mg/kg med sugammadex og et progestogen ble beregnet å kunne føre til en nedgang i progestogeneksponeringen (34 % av AUC) lik den nedgangen man ser når en daglig dose av et oralt prevensjonsmiddel tas 12 timer for sent (som kan gi en redusert effekt). For østrogener forventes denne effekten å være mindre. Derfor er administrering av en bolusdose med sugammadex ansett å være ekvivalent med en glemt daglig dose av et **oralt** prevensjonssteroid (enten kombinasjonspreparat eller bare progestogen). Dersom sugammadex administreres den samme dagen som et oralt prevensjonsmiddel er inntatt, henvises til råd angående glemt dose i pakningsvedlegget for det orale prevensjonsmidlet. I tilfelle et **ikke-oralt** hormonelt prevensjonsmiddel blir benyttet, må pasienten bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode i tillegg de neste 7 dagene og henvises til råd i pakningsvedlegget for det preparatet.

Interaksjoner på grunn av vedvarende effekt av rokuronium eller vekuronium:

Når legemidler som forsterker neuromuskulær blokade brukes i den postoperative fasen, bør man være spesielt oppmerksom på risikoen for at neuromuskulær blokade gjeninntre. Se pakningsvedlegget for rokuronium eller vekuronium for oversikt over spesifikke legemidler som forsterker neuromuskulær blokade. I tilfelle neuromuskulær blokade gjeninntre kan pasienten trenge mekanisk ventilering og gjentatt administrering av sugammadex (se pkt. 4.2).

Påvirkning av laboratorieprøver:

Vanligvis vil ikke sugammadex interferere med laboratorieprøver, med mulig unntak av serum-progesteronmålinger. Påvirkning av denne testen er sett med plasmakonsentrasjoner av sugammadex på 100 mikrogram/ml (maksimalt plasmanivå etter en 8 mg/kg bolusinjeksjon).

I en studie på frivillige med doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex var gjennomsnittlig maksimal forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid (APTT) henholdsvis 17 og 22 %, og protrombintid (PT)[INR] henholdsvis 11 og 22 %. Disse beskjedne gjennomsnittlige forlengelsene i APTT og PT(INR) hadde kort varighet (< 30 minutter).

I *in vitro*-forsøk ble en farmakodynamisk interaksjon (forlenget APTT og PT) registrert med K-vitaminantagonister, ufraksjonert heparin, lavmolekylære heparinoide substanser, rivaroksaban og dabigatran (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført. Interaksjonene nevnt ovenfor for voksne og advarslene i pkt. 4.4 bør også tas i betraktning hos barn.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For sugammadex foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Forsiktighet må utvises ved administrering av sugammadex til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om sugammadex utskilles i brystmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av sugammadex i brystmelk. Oral absorpsjon av cyklodekstriner er generelt lav, og ingen effekt på diende barn er forventet etter én enkelt dose til ammende kvinner. Ved å vurdere fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det avgjøres om ammingen skal avsluttes, eller behandlingen med sugammadex skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ikke studier på om sugammadex påvirker fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bridion påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bridion administreres samtidig med neuromuskulære blokkere og anestetika hos pasienter under kirurgi. Årsakssammenhengen for bivirkninger er derfor vanskelig å vurdere. De mest vanlig rapporterte bivirkningene hos pasienter under kirurgi var hoste, luftveiskomplikasjoner under anestesi, anestesikomplikasjoner, hypotensjon under prosedyren og komplikasjoner under prosedyren (vanlige [$\geq 1/100$ til $< 1/10$]).

Tabell 2: Bivirkningstabell

Sikkerheten til sugammadex er blitt evaluert hos 3519 unike pasienter gjennom en samlet fase I-III sikkerhetsdatabase. Følgende bivirkninger ble rapportert i placebokontrollerte kliniske studier, hvor pasientene fikk anestesimidler og/eller neuromuskulære blokkere (1078 pasienteksponeringer for sugammadex vs. 544 for placebo): [*Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)*]

Organklassesystem	Frekvenser	Bivirkninger (Foretrukne betegnelser)
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Legemiddelrelatert overfølsomhetsreaksjon (se pkt. 4.4)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Luftveiskomplikasjon under anestesi Anestesikomplikasjon (se pkt. 4.4) Hypotensjon under prosedyren Komplikasjon under prosedyren
---	---------	--

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelrelaterte overfølsomhetsreaksjoner:

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har forekommet hos noen pasienter og frivillige (for informasjon om frivillige, se "Informasjon om friske frivillige" nedenfor). I kliniske forsøk med pasienter under kirurgi var disse reaksjonene rapportert som mindre vanlige og frekvensen for rapporter etter markedsføring er ikke kjent.

Disse reaksjonene varierte fra avgrensede hudreaksjoner til alvorlige systemiske reaksjoner (dvs. anafylaksi, anafylaktisk sjokk) og har oppstått hos pasienter som ikke tidligere har fått sugammadex. Symptomer assosiert med disse reaksjonene kan omfatte: Rødme, urticaria, erytematøst utslett, (alvorlig) hypotensjon, takykardi og opphovning av tunge og farynks, bronkospasme og obstruktive luftveiskomplikasjoner. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan være dødelige.

Luftveiskomplikasjon under anestesi:

Luftveiskomplikasjoner under anestesi inkluderte angrep mot trakealtuben, hoste, mildt angrep, våkenhetsreaksjon under kirurgi, hoste under anestesiprosedyren eller under kirurgi, eller spontan pust hos pasienten, relatert til anestesiprosedyren.

Anestesikomplikasjon:

Anestesikomplikasjoner, som kan indikere gjenopprettet neuromuskulær funksjon, inkluderer bevegelse i en ekstremitet eller i kroppen, eller hoste under anestesiprosedyren eller under kirurgi, grimaser, eller suging på trakealtuben. Se pkt. 4.4 lett anestesi.

Komplikasjon under prosedyren:

Komplikasjoner under prosedyren inkluderte hoste, takykardi, bradykardi, bevegelse og økt hjerterytme.

Betydelig bradykardi:

Etter markedsføring er isolerte tilfeller av betydelig bradykardi med hjertestans observert minutter etter administrering av sugammadex (se pkt. 4.4).

Gjeninntreden av neuromuskulær blokkade:

I kliniske studier på pasienter behandlet med rokuronium eller vekuronium, hvor sugammadex ble administrert i en dose tilpasset dybden av den neuromuskulære blokkaden (N=2022), ble det observert gjeninntreden av neuromuskulær blokkade med en insidens på 0,20 %, basert på neuromuskulær monitorering eller kliniske funn (se pkt. 4.4).

Informasjon om friske frivillige:

Forekomsten av legemiddelrelaterte overfølsomhetsreaksjoner hos friske frivillige som fikk opp til 3 doser placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) eller sugammadex 16 mg/kg (N=148), ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind studie. Rapporter om antatt overfølsomhet ble vurdert av en blindet komité. Forekomsten av tilfeller vurdert som overfølsomhet var 1,3 %, 6,6 % og 9,5 % i gruppene med henholdsvis placebo, sugammadex 4 mg/kg og sugammadex 16 mg/kg. Det ble ikke rapportert om anafylaksi etter placebo eller sugammadex 4 mg/kg. Ett tilfelle ble vurdert som anafylaksi etter den første dosen sugammadex 16 mg/kg (forekomst 0,7 %). Det er ingen bevis for økt frekvens eller alvorlighetsgrad av overfølsomhet etter gjentatte doseringer av sugammadex. I en tidligere studie med liknende design ble tre tilfeller vurdert som anafylaksi, alle etter sugammadex 16 mg/kg (forekomst 2,0 %).

Bivirkninger ansett som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller svært vanlige ($\geq 1/10$), og sett hyppigere hos individer behandlet med sugammadex enn de i placebogruppen, inkluderer dysgeusi, (10,1 %),

hodepine (6,7 %), kvalme (5,6 %), urtikaria (1,7 %), pruritus (1,7 %), svimmelhet (1,6 %), oppkast (1,2 %) og magesmerter (1,0 %). Dette er sett i den sammenslåtte databasen fra fase 1-studiene.

Tilleggsinformasjon om spesielle pasientgrupper

Lungepasienter:

I data samlet etter markedsføring og i én klinisk studie beregnet på pasienter med lungekomplikasjoner i anamnesen, ble bronkospasme rapportert som en mulig relatert bivirkning. Som hos alle pasienter med lungekomplikasjoner i anamnesen, bør legen være klar over en mulig forekomst av bronkospasme.

Pediatrisk populasjon

En begrenset database tyder på at sikkerhetsprofilen for sugammadex (opp til 4 mg/kg) til pediatriske pasienter var lik den til voksne.

Sykkelig overvektige pasienter

I en dedikert klinisk studie hos sykkelig overvektige pasienter, var bivirkningsprofilen generelt lik profilen hos voksne pasienter i samlet fase 1 til 3 studier (se tabell 2).

Pasienter med alvorlig systemisk sykdom

I en studie med pasienter som ble vurdert som American Society of Anesthesiologists (ASA) klasse 3 eller 4 (pasienter med alvorlig systemisk sykdom eller pasienter med alvorlig systemisk sykdom som er konstant livstruende), var bivirkningsprofilen hos disse ASA klasse 3 eller 4 pasientene generelt den samme som hos voksne pasienter i samlede fase 1 til 3 studier (se tabell 2). Se pkt. 5.1.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble det rapportert ett tilfelle av tilfeldig overdose med 40 mg/kg uten noen signifikante bivirkninger. I en toleranstudie på mennesker ble sugammadex administrert i doser opp til 96 mg/kg. Ingen doserelaterte bivirkninger eller alvorlige bivirkninger ble rapportert. Sugammadex kan fjernes ved hemodialyse med "high flux"-membran, men ikke med "low flux"-membran. Kliniske studier viser at sugammadexkonsentrasjonen i plasma reduseres med opp til 70 % etter en dialysesesjon på 3 til 6 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, antidoter, ATC-kode: V03AB35

Virkningsmekanisme:

Sugammadex er et modifisert gammacyklodekstrin som er en selektiv antidot for muskelrelaxerende stoffer. Det danner et kompleks med de neuromuskulære blokkerne rokuronium og vekuronium i plasma, og reduserer derved mengden av neuromuskulær blokker tilgjengelig til å binde seg til nikotinreseptorene på den neuromuskulære endeplate. Dette resulterer i reversering av neuromuskulær blokkade induisert av rokuronium og vekuronium.

Farmakodynamiske effekter:

Sugammadex har blitt administrert i doser varierende fra 0,5 mg/kg til 16 mg/kg i dose-responsstudier ved rokuroniumindusert blokade (rokuroniumbromid 0,6; 0,9; 1,0 og 1,2 mg/kg med og uten vedlikeholdsdoser) og vekuroniumindusert blokade (vekuroniumbromid 0,1 mg/kg med eller uten vedlikeholdsdoser) til forskjellige tidspunkt/dybder av blokade. I disse studiene ble det observert en klar dose-responssammenheng.

Klinisk effekt og sikkerhet:

Sugammadex kan administreres ved flere tidspunkter etter administrering av rokuronium- eller vekuroniumbromid:

Rutinemessig reversering – dyp neuromuskulær blokade:

I en pivotal (sentral) studie ble pasienter tilfeldig valgt ut til rokuronium- eller vekuroniumgruppen. Etter den siste dosen med rokuronium eller vekuronium, ved 1-2 PTCs, ble sugammadex 4 mg/kg eller neostigmin 70 mikrogram/kg administrert i en tilfeldig rekkefølge. Tiden fra start av administrering av sugammadex eller neostigmin til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 var:

Tabell 3: Tid (minutter) fra administrering av sugammadex eller neostigmin ved dyp neuromuskulær blokade (1-2 PTCs) etter rokuronium eller vekuronium til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 mikrogram/kg)
Rokuronium		
N	37	37
Median (minutter)	2,7	49,0
Range	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronium		
N	47	36
Median (minutter)	3,3	49,9
Range	1,4-68,4	46,0-312,7

Rutinemessig reversering - moderat neuromuskulær blokade:

I en annen pivotal (sentral) studie ble pasienter tilfeldig utvalgt til rokuronium- eller vekuroniumgruppen. Etter den siste dosen med rokuronium eller vekuronium, ved gjenopptreden av T_2 , ble sugammadex 2 mg/kg eller neostigmin 50 mikrogram/kg administrert i en tilfeldig rekkefølge. Tiden fra start av administrering av sugammadex eller neostigmin til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9 var:

Tabell 4: Tid (minutter) fra administrering av sugammadex eller neostigmin ved gjenopptreden av T_2 etter rokuronium eller vekuronium til recovery av T_4/T_1 ratio til 0,9

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

Reversering av rokuroniumindusert neuromuskulær blokade med sugammadex ble sammenlignet med reversering av cisatrakuriumindusert neuromuskulær blokade med neostigmin. Ved gjenopptreden av T_2 ble en dose sugammadex på 2 mg/kg eller neostigmin 50 mikrogram/kg administrert. Sugammadex

ga raskere reversering av rokuroniumindusert neuromuskulær blokada sammenlignet med reversering av cisatrakuriumindusert blokada med neostigmin:

Tabell 5: Tid (minutter) fra administrering av sugammadex eller neostigmin ved gjenopptreden av T₂ etter rokuronium eller cisatrakurium til recovery av T₄/T₁ ratio til 0,9

Neuromuskulær blokker	Behandlingsregime	
	Rokuronium og sugammadex (2 mg/kg)	Cisatrakurium og neostigmin (50 mikrogram/kg)
N	34	39
Median (minutter)	1,9	7,2
Range	0,7-6,4	4,2-28,2

For øyeblikkelig reversering:

Tid til recovery fra suksametoniumindusert neuromuskulær blokada (1 mg/kg) ble sammenlignet med sugammadexindusert recovery (16 mg/kg, 3 minutter senere) fra rokoroniumindusert blokada (1,2 mg/kg).

Tabell 6: Tid (minutter) fra administrering av rokuronium og sugammadex eller suksametonium til recovery av T₁ 10%

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

I en samleanalyse ble følgende tider til recovery rapportert for sugammadex 16 mg/kg etter rokuroniumbromid 1,2 mg/kg:

Tabell 7: Tid (minutter) fra administrering av sugammadex gitt 3 minutter etter rokuronium til recovery av T₄/T₁ ratio 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
Range	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Nedsatt nyrefunksjon:

Effekt og sikkerhet av sugammadex hos pasienter under kirurgi med og uten alvorlig nedsatt nyrefunksjon er sammenliknet i to åpne studier. I en studie ble sugammadex gitt etter rokuroniumindusert blokada i 1-2 PTCs (4 mg/kg; N=68). I den andre studien ble sugammadex gitt ved gjenopptreden av T₂ (2 mg/kg; N=30). Recovery fra blokada tok noe lenger tid for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn for pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen rest eller gjeninntreden av neuromuskulær blokada ble rapportert for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon i disse studiene.

Sykelig overvektige pasienter:

En studie av 188 pasienter som ble diagnostisert som sykelig overvektige undersøkte tiden til recovery fra moderat eller dyp nevromuskulær blokada indusert av rokuronium eller vekuronium. Pasientene ble gitt 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, tilpasset nivå av blokada og dosert i forhold til enten faktisk kroppsvekt eller ideell kroppsvekt med randomisert, dobbelblindet metode. Samlet sett på tvers av dybde av blokada og nevromuskulært blokkerende legemiddel, var median tid til recovery til en train-of-four (TOF) ratio $\geq 0,9$ hos pasienter dosert ut fra faktisk kroppsvekt (1,8 minutter) statistisk signifikant raskere ($p < 0,0001$) sammenlignet med pasienter dosert ut fra ideell kroppsvekt (3,3 minutter).

Pasienter med alvorlig systemisk sykdom

En studie med 331 pasienter som ble vurdert som ASA klasse 3 eller 4 undersøkte forekomsten av behandlingstrengende arytmier (sinusbradykardi, sinustakykardi eller andre hjerterytmier) etter administrasjon av sugammadex.

Hos pasienter som mottok sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg eller 16 mg/kg), var forekomsten av behandlingstrengende arytmier generelt lik neostigmin (50 µg/kg opptil 5 mg maksimal dose) + glykopyrrolat (10 µg/kg opp til 1 mg maksimal dose). Bivirkningsprofilen hos ASA klasse 3 og 4 pasienter var generelt lik den samme som hos voksne pasienter i samlede fase 1 til 3 studier, derfor er ingen dosejustering nødvendig. Se pkt. 4.8.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske parametrene for sugammadex ble beregnet ut fra den totale summen av ikke-kompleksbundne og kompleksbundne konsentrasjoner av sugammadex. Farmakokinetiske parametre som clearance og distribusjonsvolum forventes å være de samme for ikke-kompleksbundet og kompleksbundet sugammadex hos pasienter under anestesi.

Distribusjon:

Observert distribusjonsvolum til sugammadex ved steady state er omtrent 11 til 14 liter hos voksne pasienter med normal nyrefunksjon (basert på konvensjonell, «non-compartmental» farmakokinetisk analyse). Verken sugammadex eller komplekset sugammadex og rokuronium binder seg til plasmaproteiner eller erytrocytter slik det er vist in vitro ved bruk av menneskelig plasma og helblod fra menn. Sugammadex viser lineær kinetikk i doseringsområdet 1-16 mg/kg når det blir administrert som en i.v. bolusdose.

Biotransformasjon:

I prekliniske og kliniske studier har det ikke vært observert noen metabolitter av sugammadex, og den eneste eliminasjonsvei som ble observert var utskillelse av uforandret produkt gjennom nyrene.

Eliminasjon:

Under anestesi er eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) til sugammadex hos voksne med normal nyrefunksjon omtrent 2 timer og estimert plasmaclearance omtrent 88 ml/min. En massebalanse-studie viste at > 90 % av dosen var skilt ut innen 24 timer. 96 % av dosen ble skilt ut i urinen, hvorav minst 95 % kunne tilskrives uforandret sugammadex. Utskillelse via avføring eller gjennom utpusting var mindre enn 0,02 % av dosen. Administrering av sugammadex til friske frivillige resulterte i økt eliminasjon av rokuronium som kompleks via nyrene.

Spesielle pasientgrupper:

Nedsatt nyrefunksjon og alder:

I en farmakokinetisk studie som sammenliknet pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon, var plasmanivåene av sugammadex lik den første timen etter dosering. Deretter sank nivåene raskere i kontrollgruppen. Total eksponering for sugammadex ble forlenget, noe som førte til 17 ganger høyere eksponering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Lave konsentrasjoner av sugammadex er detekterbart i minst 48 timer etter dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

I en annen studie som sammenliknet pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon, ble sugammadexclearance gradvis redusert og $t_{1/2}$ ble gradvis forlenget med nedadgående nyrefunksjon. Eksponeringen var henholdsvis 2 og 5 ganger høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Konsentrasjoner av sugammadex var ikke detekterbare utover 7 dager etter dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 8: Oppsummering av farmakokinetiske parametre for sugammadex gruppert etter alder og nyrefunksjon er presentert nedenfor:

Utvalgte pasientkarakteristika				Gjennomsnittlig beregnede PK-parametre (CV%)		
Demografi	Nyrefunksjon Kreatininclearance (ml/min)			Clearance (ml/min)	Distribusjonsvolum ved steady state (liter)	Effektiv halveringstid (timer)
Voksne	Normal		100	88 (22)	12	2 (21)
40 år	Nedsatt	Lett	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Moderat	30	31 (23)	14	6 (23)
		Alvorlig	10	9 (22)	14	19 (24)
Eldre	Normal		80	75 (23)	12	2 (21)
75 år	Nedsatt	Lett	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Moderat	30	31 (23)	14	6 (23)
		Alvorlig	10	9 (22)	14	19 (23)
Ungdom	Normal		95	77 (23)	9	2 (22)
15 år	Nedsatt	Lett	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Moderat	29	27 (22)	10	5 (23)
		Alvorlig	10	8 (21)	11	17 (23)
Barn	Normal		51	37 (22)	4	2 (20)
7 år	Nedsatt	Lett	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Moderat	15	11 (22)	4	5 (22)
		Alvorlig	5	3 (22)	5	20 (25)

CV= variasjonskoeffisient

Kjønn:

Ingen kjønnsforskjeller har vært observert.

Rase:

I en studie på friske japanske og kaukasiske personer ble det ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetiske parametre. Begrensede data indikerer ikke forskjeller i farmakokinetiske parametre hos svarte eller afroamerikanere.

Kroppsvekt:

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av voksne og eldre pasienter viste ingen klinisk relevant sammenheng mellom kroppsvekt og clearance og distribusjonsvolum.

Overvekt:

I en klinisk studie av sykkelig overvektige pasienter, ble sugammadex 2 mg/kg og 4 mg/kg dosert i forhold til faktisk kroppsvekt (n=76) eller ideell kroppsvekt (n=74). Sugammadex eksponering økte på en doseavhengig, lineær måte som følge av administrering ut fra faktisk kroppsvekt eller ideell kroppsvekt. Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetiske parametre ble observert mellom sykkelig overvektige pasienter og den generelle populasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksicitet, lokal toleranse eller kompatibilitet med blod.

Sugammadex elimineres raskt hos prekliniske arter. Retensjon av stoffet er imidlertid sett i bein og tenner hos unge rotter. Prekliniske studier på unge voksne og fullt utviklede rotter har vist at sugammadex ikke har negativ påvirkning på tannfarge eller beinkvalitet, beinstruktur eller beinomsetning. Sugammadex har ingen effekt på reparasjon av frakturer og omdannelse av bein.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Saltsyre 3,7 % (til justering av pH) og/eller natriumhydroksid (til justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn dem som er angitt i pkt. 6.6. Fysikalsk inkompatibilitet har vært rapportert med verapamil, ondansetron og ranitidin.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første gangs åpning og fortynning, har kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet vært vist i 48 timer ved 2-25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortynnete produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml eller 5 ml oppløsning i hetteglass av Type I glass til engangsbruk lukket med propper av klorbutylgummi og en hette av aluminium med avrivbar forsegling.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass à 2 ml eller 10 hetteglass à 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bridion kan injiseres i løpende intravenøs infusjon med følgende infusjonsoppløsninger: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 25 mg/ml (2,5 %), Ringer-Laktat oppløsning, Ringer oppløsning, glukose 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Infusjonsslangen skal skylles tilstrekkelig (f.eks. med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)) mellom administrering av Bridion og andre legemidler.

Bruk i den pediatrike populasjonen

Til pediatrike pasienter kan Bridion fortynnes ved bruk av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) til en konsentrasjon på 10 mg/ml (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/466/001
EU/1/08/466/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juli 2008
Dato for siste fornyelse: 21. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 10 x 5 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
sugammadex

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 100 mg sugammadex (som sugammadexnatrium).
Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 500 mg sugammadex (som sugammadexnatrium).
500 mg/5 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Øvrige innholdsstoffer: saltsyre 3,7 % og/eller natriumhydroksid (til justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
10 hetteglass
500 mg/5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Oppbevares ved 2-8 °C og brukes innen 24 timer etter første åpning og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/466/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT HETTEGLASS, 10 x 5 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske
sugammadex
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg/5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG 10 x 2 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
sugammadex

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 100 mg sugammadex (som sugammadexnatrium).
Hvert hetteglass på 2 ml inneholder 200 mg sugammadex (som sugammadexnatrium).
200 mg/2 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Øvrige innholdsstoffer: saltsyre 3,7 % og/eller natriumhydroksid (til justering av pH), vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
10 hetteglass
200 mg/2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Oppbevares ved 2-8 °C og brukes innen 24 timer etter første åpning og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukt oppløsning kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/466/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT HETTEGLASS, 10 x 2 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske
sugammadex
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bridion 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning sugammadex

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før dette legemidlet blir gitt til deg. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør anestesilegen eller annen lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt anestesilegen din eller en annen lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bridion er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Bridion blir gitt
3. Hvordan Bridion blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bridion
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bridion er og hva det brukes mot

Hva Bridion er

Bridion inneholder virkestoffet sugammadexnatrium. Bridion er et *Selektivt antidot mot muskelrelaksantia* siden det kun har effekt på spesifikke muskelrelaksantia, rokuroniumbromid eller vekuroniumbromid.

Hva brukes Bridion mot

Når du gjennomgår noen typer operasjoner, må musklene dine være fullstendig avslappet. Dette gjør det enklere for kirurgen å utføre operasjonen. For å oppnå dette vil anestesen også inneholde legemidler som gjør at musklene dine slapper av. Disse legemidlene kalles *muskelrelaksantia*, som for eksempel rokuroniumbromid og vekuroniumbromid. Siden disse medisinene også gjør at pustemuskulaturen slapper av, trenger du hjelp til å puste (kunstig ventilering) under og etter operasjonen inntil du kan puste på egen hånd igjen.

Bridion brukes til å fremskynde gjenvinning av muskelkraften din etter en operasjon slik at du raskere klarer å puste selv. Dette skjer ved binding med rokuroniumbromid eller vekuroniumbromid i kroppen din. Det kan brukes hos voksne (over 18 år) når rokuroniumbromid eller vekuroniumbromid er brukt, og hos barn og ungdom (mellom 2 og 17 år) når rokuroniumbromid er brukt til et moderat relaxeringsnivå.

2. Hva du må vite før Bridion blir gitt

Du bør ikke få Bridion

- dersom du er allergisk overfor sugammadex eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

→ Informer anestesilegen din dersom dette gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med anestesilegen din før Bridion blir gitt

- dersom du har nyresykdom eller har hatt det tidligere. Dette er viktig fordi Bridion skilles ut fra kroppen din via nyrene.
- dersom du har leversykdom eller har hatt det tidligere.
- dersom du har væskeansamlinger (ødemer).
- dersom du har sykdommer som medfører økt risiko for blødning (forstyrrelse av koaguleringsprosessen) eller får behandling med blodfortynnende midler.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke til bruk hos spedbarn under 2 år.

Andre legemidler og Bridion

→ Snakk med anestesilegen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bridion kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Noen legemidler kan nedsette effekten av Bridion

→ Det er spesielt viktig at du informerer anestesilegen din dersom du nylig har tatt:

- toremifen (brukes til å behandle brystkreft)
- fusidinsyre (et antibiotikum)

Bridion kan påvirke hormonelle prevensjonsmidler

- Bridion kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler mindre effektive - dette gjelder p-piller, vaginalring, implantater og hormonspiral - fordi det reduserer den mengden du får av hormonet progesteron. Den mengden progesteron som blir borte ved å bruke Bridion er omtrent den samme som ved å glemme en prevensjonspille.
 - Dersom du tar **p-pillen** den samme dagen som du får Bridion må du følge instruksjonen angående glemte tabletter i pakningsvedlegget for p-pillene.
 - Dersom du bruker **annen** hormonell prevensjon (for eksempel en vaginalring, implantat eller spiral) bør du bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode (slik som kondom) i tillegg i de neste 7 dagene og følge rådene i pakningsvedlegget.

Effekt på blodprøver

Vanligvis har ikke Bridion noen effekt på laboratorieprøver. Imidlertid kan det påvirke resultatene av blodprøver for et hormon som kalles progesteron. Rådfør deg med legen din om progesteronnivåene dine bør måles på samme dag som du blir gitt Bridion.

Graviditet og amming

→ Informer anestesilegen din dersom du er gravid eller kan være gravid eller om du ammer.

Det kan hende du fortsatt kan få Bridion, men det er nødvendig å diskutere det først.

Det er ikke kjent om sugammadex går over i morsmelk hos mennesker. Anestesilegen din vil hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme, eller avstå fra behandling med sugammadex ved å gjøre en vurdering av fordelene av amming for barnet og fordelene av Bridion for deg som mor.

Kjøring og bruk av maskiner

Bridion påvirker ikke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

Bridion inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder inntil 9,7 mg natrium (hovedbestanddelen i bordsalt) i hver ml. Dette tilsvarer 0,5% av det anbefalte daglige maksimumsinntaket av natrium for en voksen person.

3. Hvordan Bridion blir gitt

Bridion vil bli gitt av anestesilegen din, eller under oppsyn av anestesilegen.

Dosen

Din anestesilege vil regne ut dosen av Bridion basert på:

- din vekt
- hvor mye av den muskelrelakserende medisinen som fortsatt påvirker deg.

Den vanlige dosen er 2-4 mg per kg kroppsvekt. En dose på 16 mg/kg kan brukes hos voksne dersom rask gjenvinning av muskelkraft er nødvendig.

Dosen med Bridion for barn er 2 mg/kg (barn og ungdommer mellom 2-17 år).

Hvordan Bridion blir gitt

Bridion vil bli gitt til deg av anestesilegen din. Det gis som én enkelt injeksjon i en infusjonslange.

Dersom du får mer Bridion enn anbefalt

Fordi anestesilegen din vil overvåke din tilstand nøye, er det usannsynlig at du vil få for mye Bridion. Men om dette skulle skje, er det usannsynlig at det vil forårsake problemer.

Spør anestesilegen eller en annen lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis disse bivirkningene forekommer mens du fortsatt er bedøvet (under anestesi), vil de bli oppdaget og behandlet av din anestesilege.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- Hoste
- Luftveisproblemer som kan inkludere hoste eller bevegelser som kan tyde på at du våkner eller trekker pusten
- Lett anestesi – du kan begynne å komme ut av dyp søvn, slik at du trenger mer anestesilegemiddel. Dette kan gjøre at du beveger deg eller hoster på slutten av operasjonen
- Komplikasjoner under operasjonen, slik som endringer i hjerterytme, hoste eller bevegelser
- Senket blodtrykk som følge av operasjonen

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- Kortpustethet på grunn av muskeltremor i luftveiene (bronkospasme) forekom hos pasienter med lungeproblemer i sykehistorien
- Allergiske (legemiddeloverfølsomhets) reaksjoner – slik som utslett, rødfarget hud, opphovning av tungen og/eller halsen din, endringer i blodtrykket eller hjerterytmen som noen ganger kan føre til en alvorlig senkning av blodtrykket. Alvorlige allergiske eller allergilignende reaksjoner kan være livstruende.
Allergiske reaksjoner ble oftere rapportert hos bevisste, friske frivillige
- Tilbakevendende avslapping i muskulaturen etter operasjonen

Bivirkninger med ukjent frekvens

- Betydelig reduksjon i hjerterytmen og langsomme hjerteslag som kan føre til hjertestans kan oppstå ved bruk av Bridion

Melding av bivirkninger

Kontakt anestesilegen eller en annen lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bridion

Oppbevaring vil bli håndtert av helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter «EXP».

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved 2-8 °C og brukes innen 24 timer etter første åpning og fortynning.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Bridion inneholder

- Virkestoff er sugammadex.
1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 100 mg sugammadex.
Hvert hetteglass på 2 ml inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 200 mg sugammadex.
Hvert hetteglass på 5 ml inneholder sugammadexnatrium tilsvarende 500 mg sugammadex.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker, saltsyre 3,7 % og/eller natriumhydroksid.

Hvordan Bridion ser ut og innholdet i pakningen

Bridion er en klar og fargeløs til lett gulfarget injeksjonsvæske, oppløsning. Den kommer i to forskjellige pakningsstørrelser som inneholder enten 10 hetteglass med 2 ml eller 10 hetteglass med 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Tilvirker

- N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

Grünenthal GmbH
Tel: +49 (0) 241 569 1111
service@grunenthal.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: + 44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For detaljert informasjon, se preparatomtalen (SPC) for BRIDION