

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sugamadex Piramal 100 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Excipiente(s) com efeito conhecido

Contém até 9,7 mg/ml de sódio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida e incolor a castanha ligeiramente amarelada.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Para a população pediátrica: sugamadex é apenas recomendado para a reversão de rotina do bloqueio induzido pelo rocurónio em crianças e adolescentes entre os 2 e os 17 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Adultos

Reversão de rotina

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

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

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

Reversão imediata após bloqueio induzido pelo rocurónio

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

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

Readministração de sugamadex

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

Readministração de rocurónio ou vecurónio após sugamadex

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

População especial

Compromisso renal

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

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

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

Doentes idosos

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

Doentes obesos

Em doentes obesos, incluindo doentes com obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40 kg/m²), a dose de sugamadex deverá ter como base o peso corporal atual. Devem ser usadas as mesmas doses recomendadas para os adultos.

Compromisso hepático

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

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

População pediátrica

Crianças e adolescentes (2-17 anos)

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

Reversão de rotina

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

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

Reversão imediata

A reversão imediata em crianças e adolescentes não foi estudada.

Recém-nascidos de termo e lactentes

É limitada a experiência com o uso de sugamadex nos lactentes (30 dias a 2 anos) e nos recém-nascidos de termo (menos de 30 dias) não foram realizados estudos. Consequentemente, não se recomenda o uso de sugamadex em recém-nascidos de termo e lactentes até que haja mais dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Monitorização da função respiratória durante a recuperação

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

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

Recorrência de bloqueio neuromuscular

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

Efeito na hemostase

Num estudo com voluntários, doses de 4 mg/kg e 16 mg/kg de sugamadex resultaram num prolongamento médio máximo do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) de 17 e 22% respetivamente e do tempo de protrombina em termos de relação internacional normalizada [PT(INR)] de 11 e 22% respetivamente. Estes prolongamentos médios limitados de aPTT e PT (INR) foram de

curta duração (≤ 30 minutos). Com base nos dados clínicos ($n=3.519$) e num estudo específico em 1184 doentes que foram sujeitos a cirurgia por fratura da anca/substituição major da articulação, não houve efeito clinicamente relevante do sugamadex 4 mg/kg isolado ou em associação com anticoagulantes na incidência de complicações hemorrágicas peri ou pós-operatórias.

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

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

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

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

Tempo de espera para nova administração de Agentes Bloqueadores NeuroMusculares (NMBA) após reversão com sugamadex

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

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

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

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

Readministração de rocurónio ou vecurónio após reversão imediata (16 mg/kg de sugamadex):

Para os casos muito raros, em que tal possa ser necessário, sugere-se um tempo de espera de 24 horas.

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

Compromisso renal

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

Anestesia ligeira

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

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

Bradicardia acentuada

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

Compromisso hepático

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

Uso na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

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

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

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

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

Atraso na recuperação

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

Reações de hipersensibilidade ao fármaco

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

Sódio

Este medicamento contém até 9,7 mg de sódio por ml, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A informação nesta secção baseia-se na afinidade de ligação entre sugamadex e outros fármacos, experiências não clínicas, estudos clínicos e simulações usando um modelo que tem em conta o efeito

farmacodinâmico dos agentes bloqueadores neuromusculares e a interação farmacocinética entre os agentes bloqueadores neuromusculares e sugamadex. Com base nestes dados, não se prevêem interações farmacodinâmicas clinicamente significativas com outros fármacos, com exceção das seguintes:

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

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

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

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

Toremifeno

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

Administração intravenosa de ácido fusídico

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

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

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

Contraceptivos hormonais

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

Interações devidas ao prolongamento do efeito de rocurónio ou vecurónio

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

Interferência com testes laboratoriais

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

Num estudo com voluntários, doses de 4 mg/kg e 16 mg/kg de sugamadex resultaram num prolongamento médio máximo do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) de 17 e 22% respetivamente e do tempo de protrombina (PT)[INR] de 11 e 22% respetivamente. Estes prolongamentos médios limitados de aPTT e PT (INR) foram de curta duração (≤ 30 minutos).

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

População pediátrica

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sugamadex Piramal não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Sugamadex Piramal é administrado concomitantemente com agentes bloqueadores neuromusculares e anestésicos em doentes cirúrgicos. A causalidade de acontecimentos adversos é, portanto, difícil de avaliar. As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes sujeitos a cirurgia foram tosse, complicações da anestesia nas vias aéreas, complicações anestésicas, hipotensão da intervenção e complicação de uma intervenção (Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

Lista tabular das reações adversas

A segurança de sugamadex foi avaliada em 3.519 indivíduos únicos através de uma base de dados de segurança de estudos de fase I-III agrupados. As seguintes reações adversas foram notificadas em ensaios controlados por placebo onde os indivíduos receberam anestesia e/ou agentes bloqueadores neuromusculares (1.078 exposições ao sugamadex versus 544 ao placebo):

As reações adversas estão listadas abaixo por SOC (classe de sistema de órgãos) e por frequência, primeiro as reações mais frequentes, com as seguintes diretrizes: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem de gravidade decrescente

Tabela 1 Lista tabular das reações adversas

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade ao fármaco

Ocorreram reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em alguns doentes e voluntários (para informação sobre voluntários ver em baixo Informação sobre voluntários saudáveis). Em ensaios clínicos realizados em doentes sujeitos a cirurgia, estas reações foram notificadas como pouco frequentes e em notificações pós-comercialização a frequência é desconhecida. Estas reações variaram entre reações cutâneas isoladas a reações sistémicas graves (ou seja, anafilaxia, choque anafilático) e ocorreram em doentes que não tinham sido previamente expostos a sugamadex. Os sintomas associados a estas reações incluem: rubor, urticária, erupção eritematosa (grave), hipotensão, taquicardia, tumefação da língua, tumefação da faringe, broncospasmo e eventos pulmonares obstrutivos. Reações de hipersensibilidade grave podem ser fatais.

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

Complicação anestésica nas vias aéreas

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

Complicação anestésica

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

Complicação de uma intervenção

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

Bradycardia acentuada

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

Recorrência do bloqueio neuromuscular

Em estudos clínicos com indivíduos tratados com rocurónio ou vecurónio, onde o sugamadex foi administrado utilizando uma dose recomendada para a profundidade de bloqueio neuromuscular (n=2.022), foi observada uma incidência de 0,20% para a recorrência de bloqueio neuromuscular com base na monitorização neuromuscular ou evidência clínica (ver secção 4.4).

Informação sobre voluntários saudáveis

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

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

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

Populações especiais

Doentes pulmonares

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

População pediátrica

Em estudos com doentes pediátricos dos 2 aos 17 anos de idade, o perfil de segurança de sugamadex (até 4 mg/kg) foi geralmente similar ao perfil observado nos adultos.

Doentes com obesidade mórbida

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

Doentes com doença sistémica grave

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínica

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

Reversão de rotina - bloqueio neuromuscular profundo

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

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

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

Reversão de rotina – bloqueio neuromuscular moderado:

Num outro estudo essencial, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo grupo de rocurónio ou de vecurónio. Após a última dose de rocurónio ou vecurónio, ao reaparecimento de T_2 , foi administrado de forma aleatória 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. O tempo desde o início da administração de sugamadex ou neostigmina até à recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9 foi:

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

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico	
	Sugamadex (2 mg/kg)	Neostigmina (50 mcg/kg)
Rocurónio		
N	48	48
Mediana (minutos)	1,4	17,6
Intervalo	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecurónio		
N	48	45
Mediana (minutos)	2,1	18,9
Intervalo	1,2-64,2	2,9-76,2

A reversão pelo sugamadex do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio foi comparada à reversão pela neostigmina do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio. Ao reaparecimento de T_2 , foi administrada uma dose de 2 mg/kg de sugamadex ou 50 mcg/kg de neostigmina. Sugamadex proporcionou uma mais rápida reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio comparativamente à neostigmina para reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo cis-atracúrio:

Tabela 5: Tempo (minutos) desde a administração de sugamadex ou neostigmina no reaparecimento de T_2 após rocurónio ou cis-atracúrio para recuperação da relação T_4/T_1 para 0,9

Agente bloqueador neuromuscular	Esquema posológico
---------------------------------	--------------------

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

Para reversão imediata

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

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

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

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

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

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

Compromisso renal

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

Doentes com obesidade mórbida

Um ensaio de 188 doentes que foram diagnosticados com obesidade mórbida investigou o tempo de recuperação a partir de bloqueio neuromuscular moderado ou profundo induzido por rocurónio ou vecurónio. Os doentes receberam de forma aleatória e em dupla ocultação 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugamadex, conforme o apropriado para o nível de bloqueio, doseado de acordo quer com o peso corporal real quer com o peso corporal ideal. Agrupado em profundidade do bloqueio e agente bloqueador neuromuscular, o tempo mediano de recuperação para um rácio train-of-four (TOF) \geq 0,9 em doentes doseados para o peso corporal real (1,8 minutos) foi mais rápido de forma estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) em comparação com doentes doseados para o peso corporal ideal (3,3 minutos).

População pediátrica

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

Doentes com doença sistémica grave

Um ensaio com 331 doentes avaliados como ASA Classe 3 ou 4 investigou a incidência de arritmias emergentes do tratamento (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal ou outras arritmias cardíacas) após a administração de sugamadex.

Em doentes que receberam sugamadex (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 16 mg/kg), a incidência de arritmias emergentes do tratamento foi geralmente semelhante à neostigmina (50 μ g/kg até 5 mg de dose máxima) + glicopirrolato (10 μ g/kg até 1 mg de dose máxima). O perfil de reações adversas em doentes ASA Classes 3 e 4 foi geralmente semelhante ao observado em doentes adultos nos estudos combinados de Fase I a III; portanto, não é necessário nenhum ajuste da dose. Ver secção 4.8.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Distribuição

O volume de distribuição de sugamadex observado no estado de equilíbrio é de, aproximadamente, 11 a 14 litros em doentes adultos com função renal normal (com base numa análise farmacocinética clássica, não-compartimental). Nem sugamadex nem o complexo de sugamadex e rocurónio se ligam às proteínas plasmáticas ou aos eritrócitos, como demonstrado in vitro usando plasma humano masculino e sangue total. Sugamadex exhibe uma cinética linear no intervalo de dose de 1 a 16 mg/kg quando administrado num bólus IV.

Metabolismo

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

Eliminação

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

Populações especiais

Compromisso renal e idade

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

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

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

Características selecionadas do doente				Parâmetros farmacocinéticos Médios Previstos (CV*%)		
Características Demográficas	Função renal (ml/min)	Depuração da creatinina	Depuração (ml/min)	Volume de distribuição no estado estacionário (l)	Semivida de eliminação (h)	
Idade	Normal	100	84 (24)	13	2 (22)	
Peso corporal	Com compromisso	Ligeiro	47 (25)	14	4 (22)	
		Moderado	28 (24)	14	7 (23)	
		Grave	8 (25)	15	24 (25)	
Adulto	Normal	80	70 (24)	13	3 (21)	
40 anos	Com compromisso	Ligeiro	46 (25)	14	4 (23)	
75 kg		Moderado	28 (25)	14	7 (23)	
		Grave	8 (25)	15	24 (24)	
Idoso	Normal	95	72 (25)	10	2 (21)	
75 anos	Com compromisso	Ligeiro	40 (24)	11	4 (23)	
75 kg		Moderado	24 (24)	11	6 (24)	
		Grave	7 (25)	11	22 (25)	
Adolescente	Normal	60	40 (24)	5	2 (22)	
15 anos	Com compromisso	Ligeiro	21 (24)	6	4 (22)	
56 kg		Moderado	12 (25)	6	7 (24)	
		Grave	3 (26)	6	25 (25)	
Criança	Normal	39	24 (25)	3	2 (22)	
9 anos	Com compromisso	Ligeiro	11 (25)	3	4 (23)	
29 kg		Moderado	6 (25)	3	7 (24)	
		Grave	2 (25)	3	28 (26)	

*CV = coeficiente de variação

Género

Não foram observadas diferenças no género.

Raça

Num estudo em indivíduos Japoneses e Caucasianos saudáveis, não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Dados limitados não indicam diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em Americanos Africanos ou Negros.

Peso corporal

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

Obesidade

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 mL de solução em frasco para injetáveis de vidro transparente fechado com rolha de borracha

clorobutílica cinza com selo de alumínio Flip top com acabamento em grão vermelho.
5 mL de solução em frasco para injetáveis de vidro transparente fechado com rolha de borracha clorobutílica cinza com selo de alumínio Flip top com acabamento em grão verde.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

Utilização na população pediátrica

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Piramal Critical Care BV
Avenida Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Países Baixos

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

EU/1/23/1739/001
EU/1/23/1739/002

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

Data da primeira autorização: 23 junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Piramal Critical Care BV
Avenida Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PRG atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício- risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Sugamadex Piramal 100 mg/ml solução injetável
sugamadex

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
10 frascos para injetáveis
500 mg/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP
Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2-8°C e usar num período de 48 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Eliminar qualquer solução não utilizada.

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

Piramal Critical Care BV
Avenida Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Países Baixos

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

EU/1/23/1739/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS, 10 x 5 ml frascos para injetáveis

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

Sugamadex Piramal 100 mg/ml injetável
sugamadex
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM, 10 x 2 ml frascos para injetáveis****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sugamadex Piramal 100 mg/ml solução injetável
sugamadex

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
10 frascos para injetáveis
200 mg/2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP
Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2-8°C e usar num período de 48 horas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Eliminar qualquer solução não utilizada.

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

Piramal Critical Care BV
Avenida Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Países Baixos

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

EU/1/23/1739/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

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

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

Sugamadex Piramal 100 mg/ml injetável
sugamadex
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg/2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Sugamadex Piramal 100 mg/ml solução injetável sugamadex

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

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

O que contém este folheto:

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

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

O que é Sugamadex Piramal

Sugamadex Piramal contém a substância ativa sugamadex. Sugamadex Piramal é considerado com sendo um Agente de Ligação Seletivo, uma vez que apenas funciona com relaxantes musculares específicos, brometo de rocurónio ou brometo de vecurónio.

Para que é utilizado Sugamadex Piramal

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

Sugamadex Piramal é usado para acelerar a recuperação dos seus músculos após uma operação para permitir que, possa respirar sozinho mais rapidamente. Para tal combina-se com o brometo de rocurónio ou o brometo de vecurónio no seu organismo. Pode ser utilizado em adultos sempre que brometo de rocurónio ou brometo de vecurónio são utilizados, e em crianças e adolescentes (entre os 2 e os 17 anos de idade) quando brometo de rocurónio é usado para um nível moderado de relaxamento.

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

Não lhe deve ser administrado Sugamadex Piramal

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

Informe o seu anestesista se isto se aplica a si.

Advertências e precauções

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

- se tem ou teve no passado uma doença renal. Isto é importante porque Sugamadex Piramal é

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

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é recomendado para crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Sugamadex Piramal

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

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

Alguns medicamentos reduzem o efeito de Sugamadex Piramal

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

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

Sugamadex Piramal pode afetar os contraceptivos hormonais

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

→ Se está a tomar a Pílula no mesmo dia em que Sugamadex Piramal lhe é administrado, deve seguir as instruções dadas para uma dose esquecida no Folheto Informativo da Pílula.

→ Se está a usar outros contraceptivos hormonais (por exemplo, anel vaginal, implante ou SIU), deverá usar um outro método contraceptivo não hormonal (tal como o preservativo) durante os 7 dias seguintes e seguir os conselhos do Folheto Informativo.

Efeitos nos testes sanguíneos

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

Gravidez e amamentação

Informe o seu anestesista se está grávida ou possa estar grávida ou se está a amamentar. Pode ainda ser-lhe administrado Sugamadex Piramal mas precisa de discutir previamente este assunto.

Desconhece-se se sugamadex pode passar para o leite materno. O seu anestesista irá ajudá-la a decidir se deve parar a amamentação, ou abster-se da terapêutica com sugamadex, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Sugamadex Piramal para a mãe.

Condução de veículos e uso de máquinas

Sugamadex Piramal não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Sugamadex Piramal contém sódio

Este medicamento contém até 9,7 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa)

em cada ml. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como é administrado Sugamadex Piramal

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

A dose

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

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

A dose habitual é de 2-4 mg por kg de peso corporal para adultos e para crianças e adolescentes entre os 2 e 17 anos de idade. A dose de 16 mg/kg pode ser usada em adultos se for necessária uma recuperação urgente do relaxamento muscular.

Como é administrado Sugamadex Piramal

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

Se lhe for administrado mais Sugamadex Piramal do que deveria

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se estes efeitos indesejáveis ocorrem enquanto está sob anestesia, eles serão observados e tratados pelo seu anestesista.

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

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

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

- Encurtamento da respiração devido a espasmos das vias aéreas (brôncoespasmo) em doentes com história de problemas nos pulmões
- Reações alérgicas (hipersensibilidade ao medicamento) – tais como erupção cutânea, vermelhidão, inchaço da língua e/ou garganta, falta de ar, alterações da pressão sanguínea ou

ritmo cardíaco, originando por vezes uma diminuição grave da pressão sanguínea. Reações alérgicas graves ou tipo alérgicas podem por em risco a vida.

As reações alérgicas foram notificadas mais frequentemente em voluntários saudáveis conscientes

- Retorno do relaxamento muscular após a operação

Frequência desconhecida

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Sugamadex Piramal

A conservação do medicamento será assegurada pelos profissionais de saúde. Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

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

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

Após a primeira abertura e diluição, conservar entre 2-8°C e usar num período de 48 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Sugamadex Piramal

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

Qual o aspeto de Sugamadex Piramal e conteúdo da embalagem

Sugamadex Piramal é uma solução injetável transparente incolor a castanha levemente amarelada. Encontra-se disponível em duas apresentações diferentes: embalagens contendo 10 frascos para injetáveis com 2 ml ou 10 frascos para injetáveis com 5 ml de solução injetável. É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Piramal Critical Care BV
Avenida Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

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