

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sugammadex 1A Farma 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller sugammadexnatrium motsvarande 100 mg sugammadex.

En injektionsflaska á 2 ml innehåller sugammadexnatrium motsvarande 200 mg sugammadex.

En injektionsflaska á 5 ml innehåller sugammadexnatrium motsvarande 500 mg sugammadex.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml innehåller upp till 9,2 mg natrium (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar och färglös till svagt guldfärgad lösning.

pH ligger mellan 7 och 8 och osmolaliteten mellan 300 och 500 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reversering av neuromuskulär blockad som har inducerats med rokuronium eller vekuronium hos vuxna.

För pediatrik population: sugammadex rekommenderas endast vid normalreversering av rokuroniuminducerad blockad hos barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sugammadex ska endast administreras av, eller under övervakning av anestesilog. Användning av lämplig neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för att monitorera återhämtningen efter den neuromuskulära blockaden (se avsnitt 4.4).

Den rekommenderade dosen sugammadex beror på graden av den neuromuskulära blockaden som ska reverseras.

Den rekommenderade dosen är inte beroende av anestesimetod.

Sugammadex kan användas för att reversera olika grader av neuromuskulär blockad som har inducerats med rokuronium eller vekuronium.

Vuxna

Normalreversering

En dos sugammadex på 4 mg/kg rekommenderas om återhämtningen åtminstone har nått 1-2 Post Tetanic Count (PTC) efter rokuronium- eller vekuroniuminducerad neuromuskulär blockad.

Mediantiden för återhämtning av T₄/T₁ kvoten till 0,9 är cirka 3 minuter (se avsnitt 5.1).

En dos sugammadex på 2 mg/kg rekommenderas när spontan återhämtning har skett till åtminstone T_2 efter rokuronium- eller vekuroniuminducerad neuromuskulär blockad. Mediantiden för återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9 är cirka 2 minuter (se avsnitt 5.1).

Användning av den rekommenderade dosen för normalreversering ger en något snabbare mediantid för återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9 med rokuronium jämfört med vekuroniuminducerad neuromuskulär blockad (se avsnitt 5.1).

Omedelbar reversering av rokuroniuminducerad blockad

Om det finns kliniskt behov av omedelbar reversering efter administrering av rokuronium rekommenderas en dos av sugammadex på 16 mg/kg. När 16 mg/kg sugammadex administreras 3 minuter efter en bolusdos på 1,2 mg/kg av rokuroniumbromid, kan en mediantid för återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9 på cirka 1,5 minut förväntas (se avsnitt 5.1).

Data saknas för att kunna rekommendera sugammadex för omedelbar reversering efter vekuroniuminducerad blockad.

Återadministrering av sugammadex

I de ytterst sällsynta fall då neuromuskulär blockad återinträder postoperativt (se avsnitt 4.4), efter en initial dos på 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, rekommenderas ytterligare en dos på 4 mg/kg sugammadex. Efter en andra dos av sugammadex ska patienten noga monitoreras för att förvissa sig om bibehållen återkomst av neuromuskulär funktion.

Återadministrering av rokuronium eller vekuronium efter sugammadex

För väntetider för återadministrering av rokuronium eller vekuronium efter reversering med sugammadex se avsnitt 4.4.

Ytterligare information om speciella patientgrupper

Njurinsufficiens

Användning av sugammadex rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter på dialys (kreatin clearance (CrCl) < 30 ml/min)) (se avsnitt 4.4).

Studier på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ger inte tillräcklig säkerhetsinformation för att stödja användning av sugammadex hos dessa patienter (se även avsnitt 5.1).

Vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatin clearance (CrCl) $\geq$ 30 och < 80 ml/min) är dosrekommendationerna desamma som för vuxna utan nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter

Efter administrering av sugammadex vid återkomst av T_2 efter blockad med rokuronium är mediantiden för återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9 hos vuxna (18-64 år) 2,2 minuter, hos äldre (65-74 år) 2,6 minuter och hos betydligt äldre (75 år eller mer) 3,6 minuter. Även om tiden för återhämtning tenderar att vara längre hos äldre gäller samma dosrekommendationer som för vuxna (se avsnitt 4.4).

Patienter med obesitas

Till patienter med obesitas, inklusive patienter med sjuklig obesitas (BMI $\geq$ 40 kg/m²), ska dosen beräknas på den verkliga kroppsvikten. Samma dosrekommendationer som för vuxna ska följas.

Nedsatt leverfunktion

Studier på patienter med nedsatt leverfunktion har inte gjorts. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller när nedsatt leverfunktion åtföljs av koagulopati bör behandlas med stor försiktighet (se avsnitt 4.4). Vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion krävs inte någon dosjustering eftersom sugammadex i huvudsak utsöndras renalt.

Pediatrisk population

Data för den pediatriiska populationen är begränsad (endast en studie har undersökt reversering av rokuroniuminducerad blockad vid återkomst av T_2)

Barn och ungdomar

För **normalreversering** av rokuroniuminducerad blockad vid återkomst av T² hos barn och ungdomar (2-17 år) rekommenderas 2 mg/kg sugammadex.

Sugammadex 1A Farma 100 mg/ml kan spädas till 10 mg/ml för att öka exaktheten i doseringen till pediatrika patienter (se avsnitt 6.6).

Normalreversering i andra situationer har inte undersökts och rekommenderas därför inte förrän mer data blir tillgänglig.

Omedelbar reversering till barn och ungdomar har inte undersökts och rekommenderas därför inte förrän mer data blir tillgänglig.

Nyfödda och spädbarn

Erfarenheten av användning av sugammadex till spädbarn (30 dagar till 2 år) är begränsad och nyfödda (yngre än 30 dagar) har inte studerats. Därför rekommenderas inte sugammadex till nyfödda och spädbarn förrän mer data finns tillgänglig.

Administreringssätt

Sugammadex ska ges intravenöst som en bolusinjektion. Bolusinjektionen ska ges snabbt, inom 10 sekunder, i en existerande intravenös väg (se avsnitt 6.6).

Sugammadex har endast getts som en bolusinjektion i de kliniska prövningarna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Enligt normal praxis efter anestesi och neuromuskulär blockad rekommenderas monitorering av patienten under den omedelbart postoperativa perioden med avseende på negativa händelser inklusive återupprepad neuromuskulär blockad.

Monitorering av andning under återhämtning

Ventilationsstöd är obligatoriskt vid reversering av neuromuskulär blockad tills patientens spontanandning har återkommit i tillräcklig grad. Även om återhämtningen från den neuromuskulära blockaden är fullständig kan andra läkemedel som använts i den peri- och postoperativa perioden hämma lungfunktionen och därför kan det bli nödvändigt att fortsätta med ventilationsstöd. Om den neuromuskulära blockaden skulle återkomma efter extubering måste adekvat ventilationsstöd ges.

Återkomst av neuromuskulär blockad

I kliniska studier har sugammadex administrerats med en dos indicerad för djup neuromuskulär blockad till försökspersoner behandlade med rokuronium eller vekuronium. Återkomst av neuromuskulär blockad observerades med en incidens av 0,20 % baserat på neuromuskulär monitorering eller klinisk evidens. Användning av lägre doser än rekommenderat kan leda till en ökad risk för återkomst av neuromuskulär blockad efter initial reversering och rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8).

Effekt på hemostas

I en studie på friska frivilliga gav doser av sugammadex på 4 mg/kg och 16 mg/kg en maximal genomsnittlig förlängning av den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) med 17 respektive 22 % och protrombintiden international normalized ratio [PT (INR)] med 11 respektive 22 %. Dessa begränsade genomsnittliga aPTT- och PT(INR)-förlängningar var kortvariga (≤ 30 minuter). Baserat på den kliniska databasen (N=3 519) och på en specifik studie med 1184 patienter som genomgick höftfraktur/proteskirurgi, har sugammadex 4 mg/kg ingen kliniskt relevant effekt på incidensen av peri- eller postoperativa blödningskomplikationer, varken ensamt eller i kombination med antikoagulantia.

In vitro-försök har visat en farmakodynamisk interaktion (aPTT- och PT-förlängning) med vitamin K-antagonister, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, rivaroxaban och dabigatran. Hos patienter

som rutinmässigt får postoperativt profylax med antikoagulantia är denna farmakodynamiska interaktion inte kliniskt relevant. Försiktighet ska iakttas när man överväger att använda sugammadex hos patienter som ges antikoagulantia som behandling för en redan existerande eller samtidig sjukdom.

En ökad risk för blödningar kan inte uteslutas hos patienter:

- med ärftlig vitamin K-beroende koagulationsfaktorbrist;
- med existerande koagulationsrubbningar;
- som står på kumarinderivat med INR över 3,5;
- som använder antikoagulantia och får en dos på 16 mg/kg sugammadex.

Om det finns ett medicinskt behov att ge sugammadex till dessa patienter måste anestesiolagen bedöma om nyttan överväger den potentiella risken för blödningskomplikationer och ta hänsyn till tidigare blödningar hos patienten och den typ av kirurgiskt ingrepp som planeras. Om sugammadex ges till dessa patienter rekommenderas monitorering av hemostas och koagulationsparametrar.

Väntetider för återadministrering av neuromuskulärt blockerande medel efter reversering med sugammadex

Tabell 1. Återadministrering av rokuronium eller vekuronium efter normal reversering (upp till 4 mg/kg sugammadex):

Minsta möjliga väntetid	NMBA och dos som ska administreras
5 minuter	1,2 mg/kg rokuronium
4 timmar	0,6 mg/kg rokuronium eller 0,1 mg/kg vekuronium

Tillslagstiden för den neuromuskulära blockaden kan förlängas med upp till cirka 4 minuter, och durationen av den neuromuskulära blockaden kan förkortas med upp till cirka 15 minuter efter återadministrering av 1,2 mg/kg rokuronium inom 30 minuter efter administrering av sugammadex.

Baserat på PK-modellering är den rekommenderade väntetiden 24 timmar för återadministrering av 0,6 mg/kg rokuronium eller 0,1 mg/kg vekuronium efter normal reversering med sugammadex hos patienter med mild eller måttlig njurinsufficiens. Om en kortare väntetid krävs ska dosen rokuronium för en ny neuromuskulär blockad vara 1,2 mg/kg.

Återadministrering av rokuronium eller vekuronium efter omedelbar reversering (16 mg/kg sugammadex): För de ytterst sällsynta fall där detta kan krävas föreslås en väntetid om 24 timmar.

Om neuromuskulär blockad krävs innan den rekommenderade väntetiden har passerat, ska en **icke-steroid neuromuskulärt blockerande substans** användas. Effekten av ett depolariserande neuromuskulärt medel kan inträda långsammare än förväntat, eftersom en betydande andel postsynaptiska nikotinreceptorer fortfarande kan vara upptagna av det neuromuskulära blockerande medlet.

Njurinsufficiens

Sugammadex rekommenderas inte för användning hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, inklusive de som kräver dialys (se avsnitt 5.1).

Ytlig anestesi

När den neuromuskulära blockaden reverserades avsiktligt mitt under anestesi i de kliniska studierna, noterades vid vissa tillfällen ytlig anestesi (rörelser, hostningar, grimaser och sugningar på trakealtuben).

Om neuromuskulär blockad reverseras, samtidigt som anestesi fortsätter, ska ytterligare doser av anestesimedlet och/eller opiater ges om kliniskt indikerat.

Uttalad bradykardi

I sällsynta fall har uttalad bradykardi observerats inom minuter efter administrering av sugammadex för reversering av neuromuskulär blockad. Bradykardi kan ibland leda till hjärtstopp (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas noggrant med avseende på hemodynamiska förändringar under och efter reversering av neuromuskulär blockad. Behandling med antikolinerga medel så som atropin ska administreras om klinisk signifikant bradykardi observeras.

Nedsatt leverfunktion

Sugammadex metaboliseras och utsöndras inte via levern; därför har inte riktade studier på patienter med nedsatt leverfunktion genomförts. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion bör behandlas med stor försiktighet. Om nedsatt leverfunktion åtföljs av koagulopati, se informationen under effekt på hemostas.

Användning i intensivvård

Sugammadex har inte undersökts hos patienter som får rokuronium eller vekuronium inom intensivvården.

Användning för reversering av andra neuromuskulära medel än rokuronium och vekuronium

Sugammadex ska inte användas för att reversera blockad som har inducerats med icke-steroida neuromuskulära medel, såsom succinylkolin eller benzyloisoquinolinium. Sugammadex ska inte användas för att reversera blockad inducerad av andra steroida neuromuskulära blockerande medel än rokuronium och vekuronium, eftersom det inte finns några effekt- och säkerhetsdata för dessa. Det finns begränsade data för reversering efter pankuronium men det rekommenderas inte att använda sugammadex till detta.

Fördröjd återhämtning

Tillstånd som är förenade med förlängd cirkulationstid såsom kardiovaskulär sjukdom, hög ålder (se avsnitt 4.2 för tid för återhämtning hos äldre) eller tillstånd med ödem (t ex kraftigt nedsatt leverfunktion) kan vara associerade med längre återhämtningstider.

Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner

Vårdpersonal bör vara förberedd på att läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (inkluderande anafylaktiska reaktioner) kan uppträda och vidta nödvändiga åtgärder för detta (se avsnitt 4.8).

Patienter som står på natriumkontrollerad diet

Detta läkemedel innehåller upp till 9,2 mg natrium per ml, motsvarande 0,5 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 gram natrium för vuxna. Om mer än 2,4 ml lösning måste administreras bör detta beaktas hos patienter som står på natriumkontrollerad diet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Informationen i detta avsnitt baseras på bindingsaffiniteten mellan sugammadex och andra läkemedel, pre-kliniska försök, kliniska studier samt simulering med hjälp av en modell som tar hänsyn till farmakodynamiska effekter av neuromuskulärt blockerande medel och den farmakokinetiska interaktionen mellan neuromuskulärt blockerande medel och sugammadex. Baserat på dessa data förväntas ingen kliniskt signifikant farmakodynamisk interaktion med andra läkemedel, med följande undantag:

För toremifen och fusidinsyra kan inte bortträngningsinteraktion uteslutas (inga kliniskt relevanta komplexbildande interaktioner är att förvänta).

För hormonella preventivmedel kan en kliniskt relevant komplexbildande interaktion inte uteslutas (inga bortträngningsinteraktioner förväntas).

Potentiella interaktioner som kan påverka effekten av sugammadex (bortträngningsinteraktioner)

Vid administrering av vissa läkemedel efter sugammadex, skulle teoretiskt rokuronium eller vekuronium kunna trängas bort från sugammadex. Detta kan resultera i att den neuromuskulära blockaden återkommer. Vid sådan situation måste patienten ventileras. Administrering av läkemedlet som orsakade bortträngningen ska stoppas om den ges genom infusion. I situationer där potentiella bortträngningsinteraktion kan förutses, bör patienten noga monitoreras för tecken på återkomst av den neuromuskulära blockaden (uppskattningsvis upp till 15 minuter) efter parenteral administrering av annat läkemedel inom 7,5 timmar från administrering av sugammadex.

Toremifen:

För toremifen, som har relativt hög bindningsaffinitet för sugammadex och för vilken relativt höga plasmakoncentrationer kan förekomma, kan man förvänta sig en viss omfördelning av vekuronium och rokuronium från sugammadex-komplexet. Läkare ska vara medvetna om att återhämtningen av T_4/T_1 kvoten till 0,9 därför kan bli förlängd hos patienter som har fått toremifen samma dag som operationen.

Intravenös administrering av fusidinsyra:

Användning av fusidinsyra pre-operativt kan ge viss förlängning av återhämtningen av T_4/T_1 kvoten till 0,9. Den neuromuskulära blockaden förväntas inte komma tillbaka under den postoperativa fasen, eftersom infusionshastigheten för fusidinsyra är flera timmar och blodnivåerna är kumulativa över 2-3 dagar. För återadministrering av sugammadex, se avsnitt 4.2.

Interaktioner som potentiellt kan påverka effekten av andra läkemedel (komplexbildande interaktioner):

Vid administrering av sugammadex kan effekten av vissa läkemedel minska på grund av en minskad (fri) plasmakoncentration. Om en sådan situation skulle uppstå, ska läkaren överväga att ge läkemedlet igen, att ge ett terapeutiskt liknande medel (helst från en annan klass) och/eller lämplig icke-farmakologisk intervention.

Hormonell antikonception:

Interaktionen mellan 4 mg/kg av sugammadex och ett gestagen beräknas leda till en minskning av gestagenexponeringen (34 % av AUC) motsvarande den minskning man ser då ett p-piller tas mer än 12 timmar för sent, vilket kan leda till minskad effekt. För östrogener, förväntas effekten vara mindre. Administrering av en bolusdos sugammadex anses därför motsvara en missad daglig dos av orala antikonceptiva steroider (antingen kombinerade eller enbart gestagen). Om oral antikonception har använts samma dag som sugammadex administrerats ska man följa rekommendationerna för glömd tablett som finns i bipacksedeln för p-pillret. Om patienten använder icke-oral hormonell antikonception, ska patienten använda kompletterande icke-hormonellt skydd nästkommande 7 dagar och följa rekommendationerna i produktens bipacksedel.

Interaktioner på grund av kvarvarande effekt av rokuronium eller vekuronium:

När läkemedel som kan potentiella den neuromuskulära blockaden används i det postoperativa skedet måste man vara särskilt uppmärksam på risken att den neuromuskulära blockaden återkommer. I produktinformationen för rokuronium och vekuronium listas de olika läkemedlen som kan potentiella den neuromuskulära blockaden. Om återkomst av den neuromuskulära blockaden observeras kan patienten behöva ventilationsstöd och återadministrering av sugammadex (se avsnitt 4.2).

Påverkan på laboratorietester:

I allmänhet påverkar inte sugammadex laboratorietester, möjligtvis med undantag av serum-progesterontestet. Påverkan på detta test ses vid plasmakoncentrationer av sugammadex på 100 mikrogram/ml (maximal plasmanivå efter bolusinjektion på 8 mg/kg).

I en studie på friska frivilliga resulterade doser av sugammadex på 4 mg/kg och 16 mg/kg i en maximal genomsnittlig förlängning av aPTT med 17 respektive 22 % och PT(INR) med 11 respektive 22 %.

Dessa begränsade genomsnittliga aPTT- och PT(INR)-förlängningar var kortvariga (≤ 30 minuter). Vid *in vitro*-försök såg man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- och PT-förlängning) med vitamin K-antagonister, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, rivaroxaban och dabigatran (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De interaktioner för vuxna som nämns ovan och varningarna i avsnitt 4.4 gäller också för den pediatrika populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För sugammadex saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Användning av sugammadex hos gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är okänt om sugammadex utsöndras i human bröstmjölks. Djurstudier har visat att sugammadex utsöndras i bröstmjölks. Oral exponering av cyklodextrin är generellt liten och ingen effekt på det ammade barnet är att förvänta efter en engångsdos till en ammande kvinna.

Beslut om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med sugammadex måste tas efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av sugammadex på human fertilitet har inte undersökts. Djurstudier för att undersöka fertiliteten visar inga skadliga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sugammadex har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sugammadex administreras samtidigt med neuromuskulärt blockerande medel och anestetika hos kirurgiska patienter. Orsakssambanden med biverkningar är därför svåra att bedöma.

De mest vanliga rapporterade biverkningarna hos kirurgiska patienter var hosta, luftvägskomplikationer av anestesi, anestesikomplikationer, hypotoni i samband med proceduren och behandlingskomplikationer (Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Tabell 2. Biverkningstabell

Säkerheten för sugammadex har utvärderats hos 3 519 enskilda försökspersoner i en säkerhetsdatabas med poolade fas I-III-studier. Följande biverkningar rapporterades i placebokontrollerade kliniska studier där försökspersoner fick anestesi och/eller neuromuskulärt blockerande medel

(1 078 försökspersoner fick sugammadex och 544 fick placebo).

(Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$))

Organsystem	Frekvens	Biverkningar (föredragna termer)
Immunsystemet	Mindre vanliga	Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Hosta
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Luftvägskomplikationer av anestesi Anestesikomplikationer (se avsnitt 4.4) Hypotoni i samband med proceduren Behandlingskomplikationer

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner:

Överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi, har förekommit hos några patienter och friska försökspersoner (för information om friska försökspersoner se ”Information om friska försökspersoner” nedan). I kliniska prövningar på kirurgiska patienter har dessa reaktioner rapporterats mindre vanligt och frekvensen för rapporter efter marknadsgodkännande är okänd.

Reaktionerna varierar från isolerade hudreaktioner till allvarliga systemiska reaktioner (t.ex. anafylaxi, anafylaktisk chock) och har förekommit hos patienter utan tidigare exponering för sugammadex.

Symtom associerade med dessa reaktioner kan inkludera: blodvallning, urtikaria, erytematösa utslag, (allvarlig) hypotoni, takykardi, svullnad av tunga, svullnad av svalg, bronkospasm och tillstånd med luftvägsobstruktion. Svåra överkänslighetsreaktioner kan vara dödliga.

I rapporter efter marknadsföringen har överkänslighet mot sugammadex såväl som mot sugammadex-rokuronium-komplex observerats.

Luftvägskomplikationer vid anestesi:

Luftvägskomplikationer vid anestesi inkluderade bronkospasm mot endotrakealtuben, hosta, lätt bronkospasm, uppvakningsreaktion under operation, hosta under anestesi eller under operation eller spontant andetag av patienten relaterat till anestesi-behandling.

Anestesikomplikationer:

Anestesikomplikationer, tecken på återställande av neuromuskulära funktioner, inklusive rörelse av en extremitet eller kroppen eller hosta under anestesi eller under operation, grimasering eller sugningar på trakealtuben. Se avsnitt 4.4, lätt anestesi.

Behandlingskomplikationer:

Behandlingskomplikationer inkluderade hosta, takykardi, bradykardi, rörelser och ökad hjärtfrekvens.

Uttalad bradykardi:

Efter marknadsintroduktion har enstaka fall av uttalad bradykardi och bradykardi med hjärtstopp observerats inom minuter efter administrering av sugammadex (se avsnitt 4.4).

Återinträde av neuromuskulär blockad:

I kliniska studier med försökspersoner behandlade med rokuronium eller vekuronium där sugammadex administrerades med en dos indicerad för djup neuromuskulär blockad (N = 2 022), observerades återinträde av neuromuskulär blockad med en incidens av 0,20 % baserat på neuromuskulär monitorering eller klinisk evidens (se avsnitt 4.4).

Information om friska försökspersoner:

I en randomiserad, dubbelblind studie undersöktes förekomsten av överkänslighetsreaktioner av läkemedlet hos friska frivilliga som fick upp till 3 doser placebo (N = 76), sugammadex 4 mg/kg (N = 151) eller sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Rapporter om misstänkt överkänslighet bedömdes av en blindad kommitté. Incidensen av verifierad överkänslighet var 1,3 %, 6,6 % och 9,5 % i placebogruppen respektive sugammadexgrupperna 4 mg/kg och 16 mg/kg. Det fanns inga rapporter om anafylaxi efter placebo eller sugammadex 4 mg/kg, men en rapport om verifierad anafylaxi efter den första dosen av sugammadex 16 mg/kg (incidens 0,7 %). Det fanns inga tecken på ökad frekvens eller svårighetsgrad av överkänslighet med upprepad dosering av sugammadex.

I en tidigare studie med liknande utformning, rapporterades tre verifierade fall av anafylaxi, där alla fått sugammadex 16 mg/kg (incidens 2,0 %).

I databasen med sammanslagna (poolade) data från fas I-studier rapporterades biverkningar som ansågs vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mycket vanliga ($\geq 1/10$) och mer frekventa bland patienter som behandlades med sugammadex än i placebogruppen, vilka inkluderar dysgeusi (10,1 %), huvudvärk (6,7 %), illamående (5,6 %), urtikaria (1,7 %), klåda (1,7 %), yrsel (1,6 %), kräkningar (1,2 %) och buksmärta (1,0 %).

Ytterligare information om speciella populationer

Lungpatienter:

I data efter marknadsgodkännande och i en riktad klinisk studie med patienter som tidigare haft lungkomplikationer, rapporterades bronkospasm som en troligt relaterad biverkan. Liksom för alla

patienter med en sjukdomshistoria med lungkomplikationer, bör läkaren vara uppmärksam på möjlig förekomst av bronkospasm.

Pediatrisk population

De begränsade data som finns tyder på att säkerhetsprofilen för sugammadex (upp till 4 mg/kg) hos pediatrika patienter liknar den som ses hos vuxna.

Patienter med sjuklig obesitas

I en riktad klinisk studie på patienter med sjuklig obesitas, var biverkningsprofilen i allmänhet liknande biverkningsprofilen för vuxna patienter i poolade fas 1 till 3 studier (se Tabell 2).

Patienter med allvarlig systemsjukdom

I en studie på patienter som bedömdes som ASA-klass (American Society of Anesthesiologists) 3 eller 4 (patienter med allvarlig systemsjukdom eller patienter med allvarlig och ständigt livshotande systemsjukdom), var biverkningsprofilen hos dessa patienter i ASA-klass 3 och 4 i allmänhet liknande den för vuxna patienter i poolade fas 1 till 3 studier (se Tabell 2). Se avsnitt 5.1.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna rapporterades ett fall av oavsiktlig överdos, med 40 mg/kg, utan några signifikanta biverkningar. I en human toleransstudie administrerades sugammadex i doser upp till 96 mg/kg. Inga dosrelaterade biverkningar eller allvarliga biverkningar rapporterades. Sugammadex kan elimineras med hjälp av hemodialys med ett filter med hög flödes hastighet, men inte med ett filter med låg flödes hastighet. Baserat på kliniska studier reduceras plasmakoncentrationen av sugammadex med upp till 70 % efter 3 till 6 timmars dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga terapeutiska produkter, medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB35

Verkningsmekanism

Sugammadex är en modifierad gamma-cyklodextrin som är ett selektivt reverseringsmedel. Den bildar komplex med de neuromuskulärt blockerande medlen rokuronium och vekuronium i plasma och minskar därmed mängden neuromuskulära medel som är tillgängligt för att binda till nikotinreceptorn i den neuromuskulära synapsen. Detta resulterar i en reversering av den neuromuskulära blockaden som inducerats med rokuronium eller vekuronium.

Farmakodynamisk effekt

Sugammadex har administrerats i doser mellan 0,5 mg/kg till 16 mg/kg i dosrespons-studier med rokuroniuminducerad blockad (0,6, 0,9, 1,0 och 1,2 mg/kg av rokuroniumbromid med och utan

underhållsdosering) och vekuroniuminducerad blockad (0,1 mg/kg av vekuroniumbromid med och utan underhållsdosering) vid olika tider/djup av blockaden. I dessa studier såg man ett tydligt dosrespons-samband.

Klinisk effekt och säkerhet

Sugammadex kan ges vid flera olika tidpunkter efter administrering av rokuronium- eller vekuroniumbromid:

Normal reversering – djup neuromuskulär blockad

I en pivotal studie randomiserades patienterna till antingen en rokuronium- eller vekuroniumgrupp. Efter den sista dosen av rokuronium eller vekuronium, vid 1-2 PTC, gav man antingen 4 mg/kg av sugammadex eller 70 µg/kg av neostigmin i randomiserad följd. Tiden från starten av administrationen av sugammadex eller neostigmin till återhämtningen av T_4/T_1 kvoten till 0,9 var:

Tabell 3. Tid (minuter) från administrering av sugammadex eller neostigmin vid djup neuromuskulär blockad (1-2 PTC) efter rokuronium eller vekuronium till återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronium		
N	37	37
Median (minuter)	2,7	49,0
Intervall	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronium		
N	47	36
Median (minuter)	3,3	49,9
Intervall	1,4-68,4	46,0-312,7

Normal reversering – måttlig neuromuskulär blockad

I ytterligare en pivotal studie randomiserades patienterna till antingen en rokuronium- eller vekuroniumgrupp.

Efter den sista dosen av rokuronium eller vekuronium, vid återkomsten av T_2 , gav man antingen 2,0 mg/kg sugammadex eller 50 µg/kg neostigmin i randomiserad följd. Tiden från starten av administrationen av sugammadex eller neostigmin till återhämtningen av T_4/T_1 kvoten till 0,9 var:

Tabell 4. Tid (minuter) från administrering av sugammadex eller neostigmin vid återkomsten av T_2 efter rokuronium eller vekuronium till återhämtning av T_4/T_1 kvoten till 0,9

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronium		
N	48	48
Median (minuter)	1,4	17,6
Intervall	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekuronium		
N	48	45
Median (minuter)	2,1	18,9
Intervall	1,2-64,2	2,9-76,2

Reversering med sugammadex av neuromuskulär blockad som inducerats med rokuronium jämfördes med reversering med neostigmin av neuromuskulär blockad som inducerats med cisatrakurium. Vid återkomsten av T_2 , gav man en dos på 2 mg/kg av sugammadex eller 50 µg/kg av neostigmin. Sugammadex gav en snabbare reversering av den neuromuskulära blockaden som inducerats med rokuronium jämfört med neostigminreversering av den neuromuskulära blockaden med cisatrakurium:

Tabell 5. Tid (minuter) från administrering av sugammadex eller neostigmin vid återkomsten av T₂ efter rokuronium eller cisatrakurium till återhämtning av T₄/T₁ kvoten till 0,9

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Rokuronium och sugammadex (2 mg/kg)	Cisatrakurium och neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Median (minuter)	1,9	7,2
Intervall	0,7-6,4	4,2-28,

Omedelbar reversering

Tiden till återhämtning från succinylkolininducerad neuromuskulär blockad (1 mg/kg) jämfördes med sugammadexinducerad (16 mg/kg, 3 minuter senare) återhämtning från rokuroniuminducerad neuromuskulär blockad (1,2 mg/kg).

Tabell 6. Tid (minuter) från administrering av rokuronium och sugammadex eller succinylkolin till återhämtning av T₁ 10 %

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Rokuronium och sugammadex (2 mg/kg)	Succinylkolin (1 mg/kg)
N	55	55
Median (minuter)	4,2	7,1
Intervall	3,5-7,7	3,7-10,5

I en sammanslagen analys rapporterades följande återhämtningstider för sugammadex 16 mg/kg efter 1,2 mg/kg rokuroniumbromid:

Tabell 7. Tid (minuter) från administrering av sugammadex 3 minuter efter rokuronium till återhämtning av T₄/T₁ kvoten till 0,9, 0,8 eller 0,7

	T ₄ /T ₁ till 0,9	T ₄ /T ₁ till 0,8	T ₄ /T ₁ till 0,7
N	65	65	65
Median (minuter)	1,5	1,3	1,1
Intervall	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Nedsatt njurfunktion

Två öppna studier jämförde effekten och säkerheten med sugammadex hos kirurgiska patienter med och utan kraftigt nedsatt njurfunktion. I en studie administrerades sugammadex efter rokuroniuminducerad blockad vid 1-2 PTCs (4 mg/kg; N = 68); i den andra studien administrerades sugammadex vid återkomst av T₂ (2 mg/kg; N = 30). Återhämtning från blockad var något längre för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter utan nedsatt njurfunktion. Ingen bestående neuromuskulär blockad eller återkomst av neuromuskulär blockad rapporterades för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Patienter med sjuklig obesitas

I en studie med 188 patienter som diagnostiserats med sjuklig obesitas undersöktes tid för återhämtning från måttlig eller djup neuromuskulär blockad inducerad av rokuronium eller vekuronium. Patienterna fick 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex för lämplig nivå av blockaden och doserades enligt faktisk kroppsvikt eller idealvikt, på ett randomiserat och dubbelblint sätt. Poolat över djup av blockaden och neuromuskulärt blockerande medel var mediantid till återhämtning från blockaden till en "train-of-four" (TOF) kvot på $\geq 0,9$ hos patienter som doserats enligt faktisk kroppsvikt (1,8 minuter) statistiskt signifikant snabbare ($p < 0,0001$) jämfört med patienter som doserats enligt idealvikt (3,3 minuter).

Paediatrisk population

En studie med 288 patienter i åldern 2 till < 17 år jämförde säkerhet och effekt av sugammadex och neostigmin för reversering av rokuronium- eller vekuroniuminducerad neuromuskulär blockad. Återhämtning från måttlig blockad till TOF-kvot på $\geq 0,9$ gick signifikant snabbare efter sugammadex 2 mg/kg än efter neostigmin (geometriskt medel 1,6 minuter för sugammadex 2 mg/kg och 7,5 minuter

för neostigmin, kvoten för geometriskt medel 0,22, 95 % CI (0,16, 0,32), ($p < 6$; 6 till < 12 ; 12 till < 17 år) och för både rocuronium och vecuronium. Se sektion 4.2.

Patienter med allvarlig systemsjukdom

I en studie med 331 patienter som bedömdes som ASA-klass 3 eller 4 undersöktes incidensen av behandlingsuppkomna arytmier (sinusbradykardi, sinustakykardi eller andra hjärtarytmier) efter administrering av sugammadex.

Hos patienter som fick sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg eller 16 mg/kg) var incidensen av behandlingsuppkomna arytmier i allmänhet liknande den för neostigmin (50 µg/kg upp till 5 mg maximal dos) + glykopyrrolat (10 µg/kg upp till 1 mg maximal dos). Biverkningsprofilen hos patienter i ASA-klass 3 och 4 var i allmänhet liknande den för vuxna patienter i poolade fas 1-3-studier, så därför är ingen dosjustering nödvändig. Se avsnitt 4.8.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska parametrar för sugammadex beräknades från den totala summan av icke-komplexbunden och komplexbunden koncentration av sugammadex. Farmakokinetiska parametrar som clearance och distributionsvolym, förväntas vara desamma för icke-komplexbundet och komplexbundet sugammadex hos anestesipatienter.

Distribution

Den observerade distributionsvolymen vid steady-state är ca 11 till 14 liter hos vuxna patienter med normal njurfunktion (baserat på konventionell icke-kompartimentfarmakokinetisk analys). Varken sugammadex eller sugammadex-rocuroniumkomplexet binder till plasmaproteiner eller erythrocyter i *in vitro*-test med human plasma och helblod från män.

Sugammadex uppvisar linjär kinetik i doseringsintervallet 1 till 16 mg/kg när det ges som en intravenös bolusdos.

Metabolism

I de prekliniska och kliniska studierna observerades inga metaboliter av sugammadex och endast utsöndring via njurarna av oförändrad substans noterades som eliminationsväg.

Eliminering

Halveringstiden för eliminationen ($t_{1/2}$) av sugammadex hos vuxna sövda patienter med normal njurfunktion är cirka 2 timmar och beräknad plasmaclearance är omkring 88 ml/min. I en mass-balansstudie visades att > 90 % av dosen utsöndrades inom 24 timmar. Av dosen utsöndrades 96 % i urin, varav minst 95 % var oförändrad sugammadex. Utsöndring via feces eller i utandad luft var mindre än 0,02 % av dosen. Administrering av sugammadex till friska frivilliga försökspersoner resulterade i en ökad renal elimination av rocuronium som komplex.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion och ålder

I en farmakokinetikstudie där patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion jämfördes var plasmanivåerna av sugammadex lika under den första timmen efter dosering och därefter sjönk nivåerna snabbare hos kontrollgruppen. Totalexponering för sugammadex var förlängd och ledde till ungefär 17 gånger högre exponering hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Låga koncentrationer av sugammadex är detekterbara i minst 48 timmar efter dos hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

I en andra studie som jämförde patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion med personer med normal njurfunktion, minskade clearance av sugammadex successivt och $t_{1/2}$ förlängdes progressivt med nedsatt njurfunktion. Exponeringen var 2 respektive 5 gånger högre hos personer med måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion. Koncentrationer av sugammadex var inte längre upptäckbara 7 dagar efter dosering hos patienter med svår njurinsufficiens.

Tabell 8. En sammanfattning av sugammadex farmakokinetiska parametrar, stratifierade efter ålder och njurfunktion, presenteras nedan:

Utvalda patientkriterier				Genomsnittliga Prediktiva PK-parametrar (CV%)		
Demografi	Njurfunktion Kreatininclearance (ml/min)			Clearance (ml/min)	Distributionsvolym vid steady state (l)	Halveringstid för eliminering (timmar)
Vuxna	Normal		100	88 (22)	12	2 (21)
40 år	Nedsatt	Lätt	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Måttlig	30	31 (23)	14	6 (23)
		Svår	10	9 (22)	14	19 (24)
Äldre	Normal		80	75 (23)	12	2 (21)
75 år	Nedsatt	Lätt	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Måttlig	30	31 (23)	14	6 (23)
		Svår	10	9 (22)	14	19 (23)
Ungdomar	Normal		95	77 (23)	9	2 (22)
15 år	Nedsatt	Lätt	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Måttlig	29	27 (22)	10	5 (23)
		Svår	10	8 (21)	11	17 (23)
Barn	Normal		51	37 (22)	4	2 (20)
7 år	Nedsatt	Lätt	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Måttlig	15	11 (22)	4	5 (22)
		Svår	5	3 (22)	5	20 (25)

CV=variationskoefficient

Kön

Inga könsskillnader har observerats.

Etniskt ursprung

I en studie på friska japanska och kaukasiska personer fann man inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiska parametrar. Begränsade data tyder inte på skillnader i farmakokinetiska parametrar hos svarta eller afroamerikaner.

Kroppsvikt

Populationsfarmakokinetiska analyser av vuxna och äldre patienter visade inget kliniskt relevant samband mellan clearance och distributionsvolym i förhållande till kroppsvikt.

Obesitas

I en klinisk studie av patienter med sjuklig obesitas doserades 2 mg/kg och 4 mg/kg sugammadex enligt faktisk kroppsvikt (n = 76) eller idealvikt (n = 74). Exponeringen för sugammadex ökade på ett dosberoende, linjärt sätt efter administrering enligt faktisk kroppsvikt eller idealvikt. Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiska parametrar mellan patienter med sjuklig obesitas och den allmänna populationen observerades.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och reproduktionseffekter, lokal tolerans och blodkompatibilitet visade inte några särskilda risker för människa.

Sugammadex försvinner snabbt i prekliniska arter, även om rester av sugammadex observerades i ben och tänder hos juvenila råttor. Prekliniska studier med unga vuxna och äldre råttor visade att sugammadex inte negativt påverkar färgen på tänderna eller benkvalitet, benstruktur eller benmetabolism. Sugammadex har ingen effekt på läkning av frakturer och ombildning av ben.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.
Fysikalisk inkompatibilitet har observerats med verapamil, ondansetron och ranitidin.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata visar att sugammadex är hållbar i 48 timmar vid 2 °C till 25 °C, efter första öppning och spädning. Ur mikrobiologisk synpunkt ska den utspädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar i 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 5 ml lösning i typ I injektionsflaska i glas, försluten med klorobutylgummipropp och med aluminiumkapsyl och snäppförslutning.
Förpackningsstorlekar: 10 injektionsflaskor à 2 ml eller 10 injektionsflaskor à 5 ml.
Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningsstorlekar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sugammadex 1A Farma kan injiceras i samma intravenösa infart som infusion med följande intravenösa lösningar: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) och glukos 25 mg/ml (2,5 %), Ringers laktatlösning, Ringers lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Den intravenösa infarten måste spolas ordentligt (t.ex. med 0,9 % natriumklorid) mellan administrering av Sugammadex 1A Farma och andra läkemedel.

Användning i den pediatriiska populationen

För pediatriiska patienter kan Sugammadex 1A Farma spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) till en koncentration på 10 mg/ml (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60307

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-09

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-13

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se.