SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sugammadex hameln 100 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat sugammadex als natriumzout equivalent aan 100 mg sugammadex.
Elke injectieflacon van 2 ml bevat natriumsugammadex equivalent aan 200 mg sugammadex. Elke injectieflacon van 5 ml bevat natriumsugammadex equivalent aan 500 mg sugammadex.

Hulpstof met bekend effect
Bevat tot 9,7 mg/ml natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing, praktisch vrij van deeltjes.
De pH ligt tussen 7 en 8 en de osmolaliteit tussen 300 en 500 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Opheffing van de door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade bij volwassenen.

Voor pediatrische patiënten: bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot en met 17 jaar wordt het gebruik van sugammadex alleen aanbevolen bij standaardopheffing van een door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Sugammadex mag alleen worden toegediend door of onder supervisie van een anesthesist. Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om het herstel van de neuromusculaire blokkade te bewaken (zie rubriek 4.4).
De aanbevolen dosis sugammadex is afhankelijk van het niveau van de op te heffen neuromusculaire blokkade. De aanbevolen dosis is niet afhankelijk van de toegediende anesthesie.
Sugammadex kan worden gebruikt voor opheffing van verschillende niveaus van door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade:

Volwassenen

Standaardopheffing:
Er wordt een dosis van 4 mg/kg sugammadex aanbevolen indien het herstel ten minste 1-2 posttetanische tellingen (PTC) heeft bereikt na een door rocuronium of vecuronium geïnduceerde blokkade. De mediane hersteltijd van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 is ongeveer 3 minuten (zie rubriek 5.1).
Een dosis van 2 mg/kg sugammadex wordt aanbevolen als spontaan herstel is opgetreden tot minimaal het terugkeren van T_2 na een door rocuronium of vecuronium geïnduceerde blokkade. De mediane hersteltijd van de T_4/T_1-ratio tot

0,9 is ongeveer 2 minuten (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van de aanbevolen doses voor standaardopheffing na rocuronium zal ten opzichte van een door vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade leiden tot een iets snellere mediane hersteltijd van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 (zie rubriek 5.1).

Onmiddellijke opheffing van een door rocuronium geïnduceerde blokkade:
Als er een klinische noodzaak bestaat voor onmiddellijke opheffing na toediening van rocuronium, wordt een dosis van 16 mg/kg sugammadex aanbevolen. Als 16 mg/kg sugammadex 3 minuten na een bolusdosis van 1,2 mg/kg rocuroniumbromide wordt toegediend, kan een mediane hersteltijd van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 van ongeveer 1,5 minuten worden verwacht (zie rubriek 5.1).
Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van sugammadex aanbevelen voor onmiddellijke opheffing na een door vecuronium geïnduceerde blokkade.

Hernieuwde toediening van sugammadex:
In de uitzonderlijke situatie dat zich postoperatief, na een initiële dosis van 2 mg/kg of 4 mg/kg sugammadex, opnieuw een neuromusculaire blokkade voordoet (zie rubriek 4.4), wordt een herhalingsdosis van 4 mg/kg sugammadex aanbevolen. Na een tweede dosis sugammadex moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat de neuromusculaire functie terugkeert.

Hernieuwde toediening van rocuronium of vecuronium na sugammadex:
Voor wachttijden voor hernieuwde toediening van rocuronium of vecuronium na opheffing met sugammadex, zie rubriek 4.4.

Aanvullende informatie met betrekking tot speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis:
Het gebruik van sugammadex bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (waaronder dialysepatiënten (creatinineklaring < 30 ml/min)) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Studies bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis hebben onvoldoende veiligheidsgegevens gegenereerd om het gebruik van sugammadex bij deze patiënten te ondersteunen (zie ook rubriek 5.1). Bij lichte en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 en < 80 ml/min): de dosisaanbevelingen zijn dezelfde als voor volwassenen zonder nierfunctiestoornis.

Ouderen:
Na toediening van sugammadex bij terugkeer van T_2 na een door rocuronium geïnduceerde blokkade was de mediane hersteltijd van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 bij volwassenen (18-64 jaar) 2,2 minuten, bij ouderen (65-74 jaar) 2,6 minuten en bij zeer oude patiënten (75 jaar of ouder) 3,6 minuten. Hoewel bij ouderen het herstel vaak trager optreedt, dient dezelfde dosisaanbeveling als voor volwassenen te worden aangehouden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met obesitas:
Bij patiënten met obesitas, waaronder patiënten met morbide obesitas (body mass index ≥ 40 kg/m^2), dient de dosering van sugammadex te worden gebaseerd op het feitelijke lichaamsgewicht. Dezelfde dosisaanbevelingen als voor volwassenen dienen te worden aangehouden.

Leverfunctiestoornis:
Er zijn geen studies gedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gebruik van sugammadex overwogen wordt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of wanneer de patiënt naast de leverfunctiestoornis ook coagulopathie heeft (zie rubriek 4.4).
Bij lichte tot matige leverfunctiestoornis: aangezien sugammadex voornamelijk renaal wordt uitgescheiden, zijn er geen dosisaanpassingen vereist.

Pediatrische patiënten (vanaf de geboorte tot en met 17 jaar)

Sugammadex hameln kan worden verdund tot 10 mg/ml ten behoeve van een betere nauwkeurigheid van de dosering bij pediatrische patiënten (zie rubriek 6.6).

Standaardopheffing:
Een dosis van 4 mg/kg sugammadex wordt aanbevolen voor het opheffen van een door rocuronium geïnduceerde blokkade wanneer een herstel van ten minste 1-2 PTC is bereikt.
Een dosis van 2 mg/kg wordt aanbevolen voor het opheffen van een door rocuronium geïnduceerde blokkade bij terugkeer van T_2 (zie rubriek 5.1).

Onmiddellijke opheffing:
Onmiddellijke opheffing is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening
Sugammadex dient intraveneus te worden toegediend als eenmalige bolusinjectie. De bolusinjectie moet snel worden gegeven, binnen 10 seconden, in een bestaande intraveneuze lijn (zie rubriek 6.6). Sugammadex is in klinische onderzoeken uitsluitend als eenmalige bolusinjectie toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals na een neuromusculaire blokkade in de anesthesie gebruikelijk is, wordt gedurende de periode direct na de operatie aanbevolen de patiënt te controleren op ongewenste voorvallen waaronder het hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade.

Bewaking ademhalingsfunctie tijdens herstel:
Patiënten moeten kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling na opheffing van de neuromusculaire blokkade voldoende is hersteld. Zelfs bij een volledig herstel van de neuromusculaire blokkade kunnen andere geneesmiddelen die tijdens en na de operatie zijn gebruikt de ademhalingsfunctie onderdrukken, zodat kunstmatige beademing nog steeds noodzakelijk kan zijn.
In geval van hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade na extubatie moet worden zorggedragen voor adequate beademing.

Hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade:
In klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld met rocuronium of vecuronium en bij wie een dosis sugammadex werd toegediend geschikt voor de diepte van de neuromusculaire blokkade, werd een incidentie van 0,20 % waargenomen van hernieuwd optreden van de neuromusculaire blokkade gebaseerd op neuromusculaire monitoring of klinisch bewijs. Het gebruik van lagere doses dan aanbevolen kan leiden tot een verhoogd risico van hernieuwd optreden van neuromusculaire blokkade na initiële opheffing en wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Effect op hemostase:
In een studie met vrijwilligers resulteerden doseringen van 4 mg/kg en 16 mg/kg sugammadex in maximale gemiddelde verlengingen van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) met respectievelijk 17 en 22 % en van de protrombinetijd (*prothrombin time international normalized ratio* [PT(INR)]) met respectievelijk 11 en 22 %. Deze beperkte gemiddelde verlengingen van aPTT en [PT(INR)] waren van korte duur (≤ 30 minuten). Gebaseerd op de klinische database (n=3519) en op een specifieke studie met 1184 patiënten die heupfractuur-/kunstgewrichtchirurgie ondergingen, was er geen klinisch relevant effect van sugammadex 4 mg/kg alleen of in combinatie met anticoagulantia op de incidentie van peri- of postoperatieve bloedingscomplicaties.
Tijdens *in vitro* experimenten werd een farmacodynamische interactie (verlenging van aPTT en PT) waargenomen met vitamine K-antagonisten, ongefractioneerde heparine, heparinoïden met laag molecuulgewicht, rivaroxaban en dabigatran. Bij patiënten die routinematig postoperatieve profylactische antistollingsmiddelen ontvangen is deze farmacodynamische interactie niet klinisch relevant. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer gebruik van sugammadex wordt overwogen bij patiënten die therapeutische antistolling krijgen voor een reeds bestaande toestand of comorbiditeit.

Een verhoogd risico op bloedingen kan niet worden uitgesloten bij patiënten:

- met erfelijke vitamine K-afhankelijke stollingsfactorgerelateerde deficiënties;
- met reeds bestaande coagulopathieën;
- die coumarinederivaten gebruiken en met een INR boven 3,5;
- die antistollingsmiddelen gebruiken en een dosis van 16 mg/kg sugammadex ontvangen.

Als er een medische noodzaak is om sugammadex aan deze patiënten te geven, moet de anesthesioloog, afhankelijk van de patiëntgeschiedenis van bloedingen en het geplande chirurgietype, beslissen of de voordelen opwegen tegen het mogelijke risico op bloedingscomplicaties. Als sugammadex toegediend wordt aan deze patiënten wordt monitoring van hemostase en coagulatieparameters aanbevolen.

Wachttijden voor hernieuwde toediening van neuromusculair blokkerende stoffen na opheffing met sugammadex:

Tabel 1: Hernieuwde toediening van rocuronium of vecuronium na standaardopheffing (tot 4 mg/kg sugammadex):

Minimumwachttijd	**Neuromusculair blokkerende stoffen en toe te dienen dosis**
5 minuten	1,2 mg/kg rocuronium
4 uur	0,6 mg/kg rocuronium of 0,1 mg/kg vecuronium

De aanvang van de werking van de neuromusculaire blokkade kan verlengd worden tot ongeveer 4 minuten en de duur van de neuromusculaire blokkade kan verkort worden tot ongeveer 15 minuten na hernieuwde toediening van 1,2 mg/kg rocuronium binnen 30 minuten na toediening van sugammadex.

Gebaseerd op farmacokinetische modellen moet bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis de aanbevolen wachttijd voor hernieuwde toediening van 0,6 mg/kg rocuronium of 0,1 mg/kg vecuronium na standaardopheffing met sugammadex 24 uur zijn. Als een kortere wachttijd is vereist, moet de dosis rocuronium voor een nieuwe neuromusculaire blokkade 1,2 mg/kg zijn.

Hernieuwde toediening van rocuronium of vecuronium na onmiddellijke opheffing (16 mg/kg sugammadex): In de zeer zeldzame gevallen waarbij dit vereist kan zijn, wordt een wachttijd van 24 uur voorgesteld.

Indien neuromusculaire blokkade is vereist vóór het verstrijken van de aanbevolen wachttijd, dient een **niet-steroïdaal neuromusculair blokkerende stof** te worden gebruikt. De aanvang van de werking van een depolariserende neuromusculair blokkerende stof kan langer duren dan verwacht, omdat een substantieel gedeelte van de nicotinereceptoren op de motorische eindplaat nog bezet kan zijn door de neuromusculair blokkerende stof.

Nierfunctiestoornis:
Het gebruik van sugammadex bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, waaronder dialysepatiënten, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Lichte anesthesie:
Wanneer in klinische onderzoeken de neuromusculaire blokkade tijdens de anesthesie met opzet werd opgeheven, werden soms tekenen van lichte anesthesie waargenomen (beweging, hoesten, grimassen en zuigen op de beademingstube).
Indien de neuromusculaire blokkade wordt opgeheven tijdens voortzetting van de anesthesie, dienen aanvullende doses van het anestheticum en/of opioïd te worden gegeven op geleide van de klinische indicatie.

Ernstige bradycardie:
In zeldzame gevallen is ernstige bradycardie waargenomen binnen enkele minuten na de toediening van sugammadex voor opheffing van de neuromusculaire blokkade. Bradycardie kan in sommige gevallen leiden tot hartstilstand (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op hemodynamische veranderingen gedurende en na opheffing van de neuromusculaire blokkade.

Behandeling met anticholinergische middelen zoals atropine moet worden gegeven als klinisch significante bradycardie wordt waargenomen.

Leverfunctiestoornis:
Sugammadex wordt niet gemetaboliseerd of uitgescheiden door de lever; daarom zijn er geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten met grote voorzichtigheid worden behandeld. Zie in geval van een leverfunctiestoornis met coagulopathie de informatie over het effect op hemostase.

Gebruik in de Intensive Care:
Sugammadex is niet onderzocht bij patiënten die rocuronium of vecuronium krijgen binnen een Intensive Care-omgeving.

Gebruik voor opheffing van neuromusculair blokkerende stoffen anders dan rocuronium of vecuronium:
Sugammadex mag niet worden gebruikt voor opheffing van blokkades geïnduceerd door **niet-steroïdale** neuromusculair blokkerende stoffen als succinylcholine of benzylisoquinoliniumverbindingen.
Sugammadex mag niet worden gebruikt voor opheffing van neuromusculaire blokkade geïnduceerd door **steroïdale** neuromusculair blokkerende stoffen anders dan rocuronium of vecuronium, aangezien er voor deze situaties geen gegevens zijn met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over opheffing van door pancuronium geïnduceerde blokkades, maar geadviseerd wordt om sugammadex in deze situatie niet te gebruiken.

Vertraagd herstel:
Aandoeningen waarbij sprake is van een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd (zie rubriek 4.2 voor de hersteltijd bij ouderen) of oedeemvorming kunnen gepaard gaan met langere hersteltijden (bijv. ernstige leverfunctiestoornis).

Geneesmiddelenovergevoeligheid:
Artsen moeten voorbereid zijn op de mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen (waaronder anafylactische reacties) en de nodige voorzorgsmaatregelen treffen (zie rubriek 4.8).

Natrium:
Dit geneesmiddel bevat tot 9,7 mg natrium per ml. Dat komt overeen met 0,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram natrium voor volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De informatie in deze rubriek is gebaseerd op de bindingsaffiniteit tussen sugammadex en andere geneesmiddelen, preklinische experimenten, klinisch onderzoek en simulaties gebruikmakend van een model dat rekening houdt met de farmacodynamische effecten van neuromusculair blokkerende stoffen en de farmacokinetische interactie tussen neuromusculair blokkerende stoffen en sugammadex. Op basis van deze gegevens worden er geen klinisch significante farmacodynamische interacties met andere geneesmiddelen verwacht, met uitzondering van de volgende:
Voor toremifeen en fusidinezuur konden verdringingsinteracties niet worden uitgesloten (er zijn geen klinisch relevante bindingsinteracties te verwachten).
Voor hormonale anticonceptiva kon een klinisch relevante bindingsinteractie niet worden uitgesloten (verdringingsinteracties zijn niet te verwachten).

Interacties die de werkzaamheid van sugammadex mogelijk kunnen beïnvloeden (verdringingsinteracties):
Door de toediening van bepaalde geneesmiddelen na sugammadex, is het theoretisch mogelijk dat rocuronium of vecuronium uit sugammadex wordt verdrongen. Als gevolg daarvan kan er opnieuw een neuromusculaire blokkade optreden. In deze situatie moet de patiënt kunstmatig worden beademd. In geval van infusie dient de toediening van het geneesmiddel dat de verdringing veroorzaakte te worden gestaakt. In situaties waar mogelijke verdringingsinteracties verwacht kunnen worden, dienen patiënten zorgvuldig gecontroleerd te worden op verschijnselen van hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade (gedurende maximaal ongeveer 15 minuten) na parenterale toediening van een ander geneesmiddel binnen een periode van 7,5 uur

na toediening van sugammadex.

Toremifeen:
In geval van toremifeen, dat een relatief hoge bindingsaffiniteit voor sugammadex heeft en waarbij relatief hoge plasmaconcentraties aanwezig kunnen zijn, kan enige verdringing van vecuronium of rocuronium uit het complex met sugammadex optreden. Artsen dienen zich bewust te zijn dat het herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 daarom vertraagd kan zijn bij patiënten die toremifeen hebben gekregen op dezelfde dag als de operatie.

Intraveneuze toediening van fusidinezuur:
Het gebruik van fusidinezuur in de preoperatieve fase kan het herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 enigszins vertragen. Het heroptreden van neuromusculaire blokkade in de postoperatieve fase is niet te verwachten, aangezien de infusie van fusidinezuur verloopt over een periode van verscheidene uren en de bloedspiegels cumulatief zijn over een periode van 2-3 dagen. Zie rubriek 4.2 voor hernieuwde toediening van sugammadex.

Interacties die de werkzaamheid van andere geneesmiddelen mogelijk kunnen beïnvloeden (bindingsinteracties):
Door de toediening van sugammadex kan de werkzaamheid van bepaalde geneesmiddelen verminderen als gevolg van een daling van de (vrije) plasmaconcentraties. In een dergelijke situatie wordt de arts geadviseerd te overwegen om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen of om een therapeutisch gelijkwaardig geneesmiddel (bij voorkeur uit een andere chemische klasse) toe te dienen en/of om niet-farmacologische interventies toe te passen, afhankelijk van wat passend is.

Hormonale anticonceptiva:
De interactie tussen 4 mg/kg sugammadex en een progestageen leidt naar verwachting tot een verlaging van de blootstelling aan progestageen (34 % van AUC), vergelijkbaar met de verlaging die optreedt wanneer een dagelijkse dosis van een oraal anticonceptivum 12 uur te laat wordt ingenomen, hetgeen tot een verminderde effectiviteit kan leiden. Voor oestrogenen is het effect naar verwachting lager. Daarom wordt de toediening van een bolusdosis sugammadex beschouwd als
gelijkstaand aan één overgeslagen dagelijkse dosis **orale** anticonceptieve steroïden (gecombineerd of uitsluitend progestageen). Indien sugammadex op dezelfde dag wordt toegediend als een oraal anticonceptivum, wordt er verwezen naar het advies met betrekking tot een vergeten tablet in de bijsluiter van het orale anticonceptivum. In het geval van **niet-orale** hormonale anticonceptiva dient de patiënt gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken en het advies in de bijsluiter van het product te raadplegen.

Interacties als gevolg van het aanhoudende effect van rocuronium of vecuronium:
Wanneer in de postoperatieve periode geneesmiddelen worden gebruikt die een neuromusculaire blokkade versterken, moet vooral worden gelet op de mogelijkheid van hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade. Zie de bijsluiter van rocuronium of vecuronium voor een lijst van specifieke geneesmiddelen die neuromusculaire blokkade versterken. In het geval dat hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade wordt waargenomen, kunnen kunstmatige beademing van de patiënt en hernieuwde toediening van sugammadex noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Interferentie met laboratoriumonderzoeken:
In het algemeen interfereert sugammadex niet met laboratoriumonderzoeken, met als mogelijke uitzondering de progesteronbepaling in serum. Interferentie met deze test wordt gezien bij sugammadex plasmaconcentraties van 100 microgram/ml (piekplasmaspiegel volgend op een bolusinjectie van 8 mg/kg).

In een studie met vrijwilligers resulteerden doseringen van 4 mg/kg en 16 mg/kg sugammadex in een maximale gemiddelde verlenging van de aPTT met respectievelijk 17 en 22 % en van de PT(INR) met respectievelijk 11 en 22 %. Deze beperkte gemiddelde verlengingen van aPTT en PT(INR) waren van korte duur (≤ 30 minuten). Tijdens *in vitro*-experimenten werd een farmacodynamische interactie (verlenging van aPTT en PT) waargenomen met vitamine K-antagonisten, ongefractioneerde heparine, heparinoïden met laag molecuulgewicht, rivaroxaban en dabigatran (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 moeten ook in aanmerking worden genomen voor pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn voor sugammadex geen klinische gegevens beschikbaar over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap.
Experimenteel onderzoek bij dieren laat geen directe of indirecte schadelijke effecten zien op de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van sugammadex aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of sugammadex wordt uitgescheiden in de moedermelk. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft uitscheiding van sugammadex in de moedermelk aangetoond. De orale absorptie van cyclodextrines is in het algemeen laag en er is geen effect bij de zuigeling te verwachten na toediening van een eenmalige dosis aan een vrouw die borstvoeding geeft.
Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sugammadex moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van sugammadex op de vruchtbaarheid bij de mens. Experimenteel vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren heeft geen schadelijke effecten aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sugammadex heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Sugammadex wordt gelijktijdig toegediend met neuromusculair blokkerende stoffen en anesthetica bij operatiepatiënten. De causaliteit van bijwerkingen is daarom moeilijk te bepalen.
De meest gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen waren hoest, luchtwegcomplicatie van anesthesie, complicaties bij anesthesie, hypotensie ten gevolge van een verrichting en verrichtingscomplicatie (Vaak (≥ 1/100, < 1/10)).

Tabel 2: Tabel met bijwerkingen
De veiligheid van sugammadex is beoordeeld bij 3519 unieke patiënten in een gepoolde fase I-III veiligheidsdatabase. De volgende bijwerkingen zijn gemeld in placebogecontroleerde onderzoeken waarbij patiënten anesthesie en/of neuromusculair blokkerende stoffen kregen (1078 patiënten kregen sugammadex vs. 544 patiënten placebo):
[Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000)]

Systeem/orgaanklasse	Frequenties	Bijwerkingen (voorkeursterm)
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Geneesmiddelenovergevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Luchtwegcomplicatie van anesthesie

		Complicatie bij anesthesie (zie rubriek 4.4) Hypotensie ten gevolge van een verrichting Verrichtingscomplicatie

Beschrijving van een aantal specifieke bijwerkingen Geneesmiddelenovergevoeligheid:
Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn waargenomen bij sommige patiënten en vrijwilligers (voor informatie over vrijwilligers, zie Informatie over gezonde vrijwilligers hieronder). In klinische onderzoeken bij patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen zijn deze reacties soms gemeld; de postmarketingfrequentie waarin zij optreden is niet bekend.
Deze reacties, die varieerden van geïsoleerde gevallen van huidreacties tot ernstige systemische reacties (d.w.z. anafylaxie, anafylactische shock), zijn ook voorgekomen bij patiënten die niet eerder blootgesteld waren aan sugammadex.
Symptomen die geassocieerd kunnen zijn met deze reacties zijn: overmatig blozen, urticaria, erythemateuze huiduitslag, (ernstige) hypotensie, tachycardie, zwelling van de tong en keelholte, bronchospasme en obstructieve longaandoeningen. Ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen fataal zijn.
In post-marketingmeldingen is overgevoeligheid waargenomen voor sugammadex en voor sugammadex-rocuroniumcomplex.

Luchtwegcomplicatie bij anesthesie:
Luchtwegcomplicaties van anesthesie omvatten schokbewegingen tegen de beademingsbuis, hoest, lichte schokbeweging, arousal tijdens de operatie, hoesten tijdens de anesthesieprocedure of tijdens de operatie, of aan de anesthesieprocedure gerelateerde spontane ademhaling van de patiënt.

Complicatie bij anesthesie:
Complicaties bij anesthesie, indicatief voor herstel van de neuromusculaire functie, zijn beweging van een ledemaat of het lichaam of hoesten gedurende de anesthesieprocedure of gedurende de operatie, grimassen of zuigen op de beademingstube. Zie rubriek 4.4 lichte anesthesie.

Verrichtingscomplicatie:
Verrichtingscomplicaties omvatten hoest, tachycardie, bradycardie, bewegen, en versnelling van de hartslag.

Ernstige bradycardie:
Na het op de markt komen zijn binnen enkele minuten na toediening van sugammadex (zie rubriek 4.4) geïsoleerde gevallen van ernstige bradycardie en bradycardie met hartstilstand waargenomen.

Hernieuwd optreden van een neuromusculaire blokkade:
In klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld met rocuronium of vecuronium en bij wie een dosis sugammadex werd toegediend geschikt voor de diepte van de neuromusculaire blokkade (N=2022), werd een incidentie van 0,20 % waargenomen van hernieuwd optreden van de neuromusculaire blokkade gebaseerd op neuromusculaire monitoring of klinisch bewijs (zie
rubriek 4.4).

Informatie over gezonde vrijwilligers:
Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek heeft de incidentie van geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheidsreacties onderzocht bij gezonde vrijwilligers die tot drie doses placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) of sugammadex 16 mg/kg (N=148) kregen. Meldingen van vermoede overgevoeligheid werden beoordeeld door een geblindeerde (adjudicatie)commissie. De incidentie van beoordeelde overgevoeligheid was respectievelijk 1,3 %, 6,6 % en 9,5 % in de placebo-, de sugammadex 4 mg/kg- en de sugammadex 16 mg/kg-groep. Er waren geen meldingen van anafylaxie na placebo of sugammadex 4 mg/kg. Er was één enkel geval van beoordeelde anafylaxie na de eerste dosis sugammadex 16 mg/kg (incidentie 0,7 %). Er was geen bewijs van een verhoogde frequentie of ernst van overgevoeligheid met herhaalde doses sugammadex. In een eerder onderzoek met een zelfde opzet, waren er drie toegewezen gevallen van anafylaxie,

alle na sugammadex 16 mg/kg (incidentie 2,0 %).
In de gepoolde fase I-database zijn bijwerkingen die beschouwd worden als vaak (≥ 1/100, < 1/10) of zeer vaak (≥ 1/10) en frequenter bij proefpersonen behandeld met sugammadex dan in de placebogroep onder andere: dysgeusie (10,1 %), hoofdpijn (6,7 %), misselijkheid (5,6 %), urticaria (1,7 %), pruritus (1,7 %), duizeligheid (1,6 %), braken (1,2 %) en buikpijn (1,0 %).

Aanvullende informatie met betrekking tot speciale patiëntengroepen

Longpatiënten:
In post-marketinggegevens en in één specifiek klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van longcomplicaties, werd bronchospasme gemeld als mogelijke bijwerking. Net als bij alle patiënten met een voorgeschiedenis van longcomplicaties, dient de arts zich bewust te zijn van het mogelijke optreden van bronchospasmen.

Pediatrische patiënten

In onderzoeken bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot en met 17 jaar was het veiligheidsprofiel van sugammadex (tot maximaal 4 mg/kg) over het algemeen vergelijkbaar met het profiel bij volwassenen.

Patiënten met morbide obesitas

In één klinische studie gericht op patiënten met morbide obesitas was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met het profiel bij volwassen patiënten in gepoolde fase 1 tot 3-studies (zie tabel 2).

Patiënten met ernstige systemische ziekte

In een studie bij patiënten die waren beoordeeld als American Society of Anesthesiologists (ASA) klasse 3 of 4 (patiënten met ernstige systemische ziekte of patiënten met een ernstige systemische ziekte die een constante bedreiging voor het leven vormt), was het bijwerkingenprofiel bij deze ASA klasse 3 en 4-patiënten over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten in gepoolde fase 1-3-onderzoeken (zie tabel 2). Zie rubriek 5.1.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken is 1 geval van onbedoelde overdosering met 40 mg/kg gerapporteerd zonder aanzienlijke bijwerkingen. In een tolerantiestudie bij de mens werd sugammadex toegediend in doses van maximaal 96 mg/kg. Er werden geen dosisgerelateerde of ernstige bijwerkingen gerapporteerd.
Sugammadex kan verwijderd worden door hemodialyse met gebruik van een high-fluxfilter, maar niet met een low-fluxfilter. Gegevens uit klinische studies suggereren dat sugammadex plasmaconcentraties worden verminderd met tot 70 % na een 3 tot 6 uur durende dialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle overige therapeutische producten, antidota, ATC-code: V03AB35

Werkingsmechanisme:

Sugammadex is een gemodificeerd gammacyclodextrine, een 'Selective Relaxant Binding Agent'. Het vormt een complex met de neuromusculair blokkerende stoffen rocuronium of vecuronium in plasma en reduceert daardoor de hoeveelheid neuromusculair blokkerende stof die zich kan binden aan nicotinereceptoren in de neuromusculaire junctie. Dit resulteert in de opheffing van de door rocuronium of vecuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade.

Farmacodynamische effecten:
In dosisresponsstudies van door rocuronium geïnduceerde blokkades (0,6, 0,9, 1,0 en 1,2 mg/kg rocuroniumbromide met en zonder onderhoudsdoses) en door vecuronium geïnduceerde blokkades (0,1 mg/kg vecuroniumbromide met of zonder onderhoudsdoses) is sugammadex toegediend in doses variërend van 0,5 mg/kg tot 16 mg/kg op verschillende tijdstippen/dieptes van de blokkade. Bij deze studies werd een duidelijke dosisresponsrelatie waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:
Sugammadex kan worden toegediend op verschillende tijdstippen na toediening van rocuronium- of vecuroniumbromide:

Standaardopheffing – diepe neuromusculaire blokkade:
In een hoofdstudie werden patiënten willekeurig ingedeeld bij de rocuronium- of de vecuroniumgroep. Na de laatste dosis rocuronium of vecuronium, bij 1-2 PTC's, werd 4 mg/kg sugammadex of 70 mcg/kg neostigmine toegediend in willekeurige volgorde. De tijd van het begin van de toediening van sugammadex of neostigmine tot herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 was:

Tabel 3: Tijd (minuten) vanaf toediening van sugammadex of neostigmine bij diepe neuromusculaire blokkade (1-2 PTC's) na rocuronium of vecuronium tot herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9

Neuromusculair blokkerende stof	Behandelingsregime	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmine (70 mcg/kg)
Rocuronium		
n	37	37
Mediaan (minuten)	2,7	49,0
Spreiding	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecuronium		
n	47	36
Mediaan (minuten)	3,3	49,9
Spreiding	1,4-68,4	46,0-312,7

Standaardopheffing – gematigde neuromusculaire blokkade:
In een andere hoofdstudie werden patiënten willekeurig ingedeeld bij de rocuronium- of de vecuroniumgroep. Na de laatste dosis rocuronium of vecuronium werd bij terugkeer van T_2 2 mg/kg sugammadex of 50 mcg/kg neostigmine toegediend in willekeurige volgorde. De tijd van het begin van de toediening van sugammadex of neostigmine tot het herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9 was:

Tabel 4: Tijd (minuten) vanaf toediening van sugammadex of neostigmine bij terugkeer van T_2 na rocuronium of vecuronium tot herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9

Neuromusculair blokkerende stof	Behandelingsregime	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmine (50 mcg/kg)
Rocuronium		
n	48	48
Mediaan (minuten)	1,4	17,6
Spreiding	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecuronium		
n	48	45
Mediaan (minuten)	2,1	18,9

Spreiding	1,2-64,2	2,9-76,2

Opheffing van de door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade met sugammadex werd vergeleken met de opheffing van de door cisatracurium geïnduceerde neuromusculaire blokkade met neostigmine. Bij terugkeer van T_2 werd een dosis van 2 mg/kg sugammadex of 50 mcg/kg neostigmine toegediend. Sugammadex leidde tot een snellere opheffing van de door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade dan de opheffing met neostigmine van de door cisatracurium geïnduceerde neuromusculaire blokkade:

Tabel 5: Tijd (minuten) vanaf toediening van sugammadex of neostigmine bij terugkeer van T_2 na rocuronium of cisatracurium tot herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9

Neuromusculair blokkerende stof	Behandelingsregime	
	Rocuronium en sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurium en neostigmine (50 mcg/kg)
n	34	39
Mediaan (minuten)	1,9	7,2
Spreiding	0,7-6,4	4,2-28,2

Voor onmiddellijke opheffing:
De hersteltijd van de door succinylcholine geïnduceerde neuromusculaire blokkade (1 mg/kg) werd vergeleken met door sugammadex (16 mg/kg, 3 minuten later) geïnduceerd herstel van de door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade (1,2 mg/kg).

Tabel 6: Tijd (minuten) vanaf toediening van rocuronium en sugammadex of succinylcholine tot herstel van de T_1 10 %

Neuromusculair blokkerende stof	Behandelingsregime	
	Rocuronium en sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholine (1 mg/kg)
n	55	55
Mediaan (minuten)	4,2	7,1
Spreiding	3,5-7,7	3,7-10,5

In een gepoolde analyse werden de volgende hersteltijden voor 16 mg/kg sugammadex na 1,2 mg/kg rocuroniumbromide gerapporteerd:

Tabel 7: Tijd (minuten) vanaf toediening van sugammadex bij 3 minuten na rocuronium tot herstel van de T_4/T_1-ratio tot 0,9, 0,8 of 0,7

	T_4/T_1 tot 0,9	T_4/T_1 tot 0,8	T_4/T_1 tot 0,7
n	65	65	65
Mediaan (minuten)	1,5	1,3	1,1
Spreiding	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Nierfunctiestoornis:
De werkzaamheid en veiligheid van sugammadex werden onderzocht in twee open studies bij patiënten met en zonder een ernstige nierfunctiestoornis die een chirurgische ingreep ondergingen. In een van de studies werd sugammadex toegediend na een door rocuronium geïnduceerde blokkade bij 1-2 PTC's (4 mg/kg; n=68); in de andere studie werd sugammadex toegediend bij terugkeer van T_2
(2 mg/kg; n=30). Herstel van de blokkade duurde iets langer bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dan bij patiënten zonder nierfunctiestoornis. In deze studies werd geen resterende neuromusculaire blokkade of hernieuwd optreden van de neuromusculaire blokkade gemeld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Patiënten met morbide obesitas:
In een studie met 188 patiënten bij wie morbide obesitas was vastgesteld werd de tijd tot herstel onderzocht van matige of diepe neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium of vecuronium. Patiënten kregen,

passend bij het niveau van de blokkade, 2 mg/kg of 4 mg/kg sugammadex gedoseerd op basis van het feitelijke lichaamsgewicht of het ideale lichaamsgewicht in een dubbelblinde gerandomiseerde opzet. De dieptes van het blok en de neuromusculair blokkerende middelen samengevoegd, was de mediane tijd om te herstellen tot een *train-of-four* (TOF)-ratio ≥ 0,9 bij patiënten die een dosis kregen gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht (1,8 minuten) statistisch significant sneller (p < 0,0001) vergeleken met patiënten die een dosis kregen gebaseerd op ideaal lichaamsgewicht (3,3 minuten).

Pediatrische patiënten:
2 tot < 17 jaar:
In een studie bij 288 patiënten van 2 tot < 17 jaar werd de veiligheid en werkzaamheid onderzocht van sugammadex versus neostigmine als middel voor het opheffen van een neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium of vecuronium. Herstel van matig blok naar een TOF-ratio van ≥ 0,9 was significant sneller in de groep met sugammadex 2 mg/kg vergeleken met de neostigmine-groep (geometrisch gemiddelde van 1,6 minuten voor sugammadex 2 mg/kg en 7,5 minuten voor neostigmine, verhouding geometrische gemiddelden: 0,22; 95 %-BI (0,16; 0,32), (p < 0,0001)). Sugammadex 4 mg/kg bereikte opheffing van diep blok met een geometrisch gemiddelde van 2,0 minuten, vergelijkbaar met de resultaten bij volwassenen. Deze effecten waren consistent voor alle onderzochte leeftijdsgroepen (2 tot < 6; 6 tot < 12; 12 tot < 17 jaar) en voor zowel rocuronium als vecuronium. Zie rubriek 4.2.

Geboorte tot < 2 jaar:
In een onderzoek met 145 patiënten vanaf de geboorte tot < 2 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van sugammadex onderzocht in vergelijking met neostigmine voor het opheffen van neuromusculaire blokkade geïnduceerd door rocuronium of vecuronium. De tijd tot neuromusculair herstel van matige blokkade was significant sneller (p=0,0002) bij deelnemers die een dosis sugammadex van 2 mg/kg kregen vergeleken met neostigmine (mediaan van 1,4 minuten voor 2 mg/kg sugammadex en 4,4 minuten voor neostigmine; hazard ratio = 2,40; 95 %-BI: 1,37; 4,18). 4 mg/kg sugammadex bereikte een snel neuromusculair herstel van diepe blokkade met een mediaan van 1,1 minuten. Deze effecten waren consistent voor alle bestudeerde leeftijdscohorten (geboorte tot en met 27 dagen; 28 dagen tot < 3 maanden; 3 maanden tot < 6 maanden en 6 maanden tot < 2 jaar). Zie rubriek 4.2.

Patiënten met ernstige systemische ziekte:
In een studie bij 331 patiënten die waren beoordeeld als ASA klasse 3 of4, werd de incidentie onderzocht van tijdens de behandeling opkomende aritmieën (sinusbradycardie, sinustachycardie of andere hartritmestoornissen) na toediening van sugammadex.
Bij patiënten die sugammadex kregen (2 mg/kg, 4 mg/kg of 16 mg/kg) was de incidentie van tijdens de behandeling opkomende aritmieën over het algemeen vergelijkbaar met neostigmine (50 µg/kg tot 5 mg maximale dosis) + glycopyrrolaat (10 µg/kg tot 1 mg maximale dosis). Het bijwerkingenprofiel bij ASA klasse 3 en 4-patiënten was over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten in gepoolde fase 1-3-onderzoeken; daarom is geen aanpassing van de dosering nodig. Zie rubriek 4.8.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van sugammadex zijn berekend uit de totale som van niet- complexgebonden en complexgebonden concentraties van sugammadex. Aangenomen wordt dat de farmacokinetische parameters zoals klaring en verdelingsvolume gelijk zijn voor niet- complexgebonden en complexgebonden sugammadex bij patiënten onder narcose.

Distributie:
Het waargenomen verdelingsvolume bij steady-state van sugammadex is ongeveer 11 tot 14 liter bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie (op basis van conventionele, niet-compartimentele farmacokinetische analyse). Noch sugammadex noch het complex van sugammadex en rocuronium bindt aan plasmaproteïnen of erytrocyten, zoals *in vitro* is aangetoond in van mannen afkomstig humaan plasma en vol bloed. Sugammadex vertoont lineaire kinetiek in het dosisbereik van 1 tot
16 mg/kg bij toediening als een IV bolusdosis.

Metabolisme:

In preklinisch en klinisch onderzoek werden geen metabolieten van sugammadex waargenomen en werd sugammadex alleen in ongewijzigde vorm via de nieren geëlimineerd.

Eliminatie:
Bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie onder narcose werden een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van sugammadex van circa 2 uur en een geschatte plasmaklaring van circa 88 ml/min waargenomen. Een massabalansonderzoek heeft aangetoond dat > 90 % van de dosis binnen 24 uur werd uitgescheiden. 96 % van de dosis werd uitgescheiden in de urine, waarvan minstens 95 % kon worden toegeschreven aan ongewijzigd sugammadex. Uitscheiding via feces of uitgeademde lucht bedroeg minder dan 0,02 % van de dosis. Toediening van sugammadex aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een verhoogde renale eliminatie van rocuronium in complexvorm.

Speciale patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornis en leeftijd:
In een farmacokinetische studie waarbij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken werden met patiënten met een normale nierfunctie, waren de sugammadexplasmaspiegels vergelijkbaar tijdens het eerste uur na toediening; daarna was de vermindering van de spiegels sneller in de controlegroep. De totale blootstelling aan sugammadex was verlengd, resulterend in een 17 maal hogere blootstelling bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Lage concentraties sugammadex zijn detecteerbaar gedurende ten minste 48 uur na de dosisinname bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
In een tweede studie waarin patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis vergeleken werden met patiënten met een normale nierfunctie, verminderde de klaring van sugammadex progressief en was de $t_{1/2}$ progressief verlengd met een achteruitgang van de nierfunctie. Blootstelling was respectievelijk twee keer en vijf keer hoger bij patiënten met een matige en ernstige nierfunctiestoornis. Sugammadex- concentraties waren niet meer detecteerbaar na meer dan 7 dagen na toediening bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Tabel 8: Een samenvatting van de farmacokinetische parameters van sugammadex naar leeftijd en nierfunctie wordt hieronder weergegeven:

Geselecteerde patiënteigenschappen				**Gemiddelde voorspelde FK-parameters (VC*%)**		
Demografische parameters Leeftijd Gewicht	Nierfunctie Creatinineklaring (ml/min)			Klaring in (ml/min)	Verdelingsvolume bij *steady-state* (liters)	Eliminatie-halfwaardetijd (uren)
Volwassene	Normaal		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 jaar 75 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	50 30 10	48 (28) 29 (28) 8,9 (27)	15 15 16	4,1 (25) 7,0 (26) 23 (27)
Oudere	Normaal		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 jaar 75 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	50 30 10	48 (27) 29 (26) 8,9 (28)	15 15 16	4,1 (25) 6,9 (25) 23 (27)
Adolescent	Normaal		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 jaar 56 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	48 29 9,5	41 (28) 25 (28) 7,4 (28)	11 12 12	3,8 (25) 6,3 (25) 22 (28)
Ouder kind	Normaal		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 jaar 28 kg	Verminderd	Licht Matig Ernstig	30 18 6,0	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4,0 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Jong kind	Normaal		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 jaar 15 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	18 11 4	11 (28) 6.1 (27) 1,6 (27)	3,5 3,6 3,7	4,2 (25) 7,6 (27) 28 (27)
Peuter	Normaal		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 jaar 11 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	14 8,4 2,8	7.6 (28) 4,2 (28) 1,1 (27)	2,5 2,6 2,6	4,4 (26) 7,9 (28) 29 (27)
Zuigeling	Normaal		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 maanden 7,9 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	11 6,4 2,1	5,4 (27) 2,9 (26) 0,76 (28)	1,9 1,9 1,9	4,6 (26) 8,3 (26) 32 (27)
Pasgeborene	Normaal		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dagen 3,8 kg	Verstoord	Licht Matig Ernstig	6,4 3,9 1,3	5,7 (26) 3,1 (27) 0,77 (27)	1,1 1,1 1,1	2,7 (23) 4,8 (26) 18 (26)

*VC=variatiecoëfficient

Geslacht:
Er werden geen verschillen tussen de geslachten waargenomen.

Ras:
In een onderzoek bij gezonde Japanse en blanke patiënten werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetische parameters waargenomen. De beperkte gegevens geven geen aanwijzing voor verschillen in farmacokinetische parameters bij negroïde of Afrikaanse Amerikanen.

Lichaamsgewicht:
Een farmacokinetische populatieanalyse van volwassen en oudere patiënten heeft geen klinisch relevant

verband aangetoond van de klaring en het verdelingsvolume met het lichaamsgewicht.

Obesitas:
In één klinisch onderzoek bij patiënten met morbide obesitas werd sugammadex 2 mg/kg en 4 mg/kg gedoseerd volgens het werkelijke lichaamsgewicht (n = 76) of het ideale lichaamsgewicht (n = 74). De blootstelling aan sugammadex nam op dosisafhankelijke, lineaire wijze toe na toediening op basis van het werkelijke lichaamsgewicht of het ideale lichaamsgewicht. Er werden geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetische parameters waargenomen tussen patiënten met morbide obesitas en de algemene populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxisch potentieel, reproductietoxiciteit, lokale tolerantie of compatibiliteit met bloed.

Sugammadex wordt snel geklaard bij preklinische proefdieren, hoewel bij juveniele ratten resten sugammadex werden aangetroffen in botten en gebit. Preklinische onderzoeken bij jongvolwassen en volwassen ratten laten zien dat sugammadex geen nadelige invloed heeft op de kleur van het gebit of de kwaliteit, structuur of metabolisme van het bot. Sugammadex heeft geen invloed op herstel bij fracturen en botremodelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en/of
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6.
Fysische onverenigbaarheid is gerapporteerd met verapamil, ondansetron en ranitidine.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na de eerste opening en reconstitutie is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 48 uur bij 2 °C tot 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het gereconstitueerde product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik
dit is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml of 5 ml oplossing in een type I glazen injectieflacon, afgesloten met een broombutyl rubber stop met aluminium kapje en een gekleurde flip-offdop.
Verpakkingsgrootten: 10 injectieflacons van 2 mL of 10 injectieflacons van 5 mL.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sugammadex hameln kan worden geïnjecteerd in de intraveneuze lijn van een lopend infuus met de volgende intraveneuze oplossingen: natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %), natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45 %) en glucose 25 mg/ml (2,5 %), Ringer-lactaatoplossing, Ringer-oplossing, glucose 50 mg/ml (5 %) in natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %).

De intraveneuze lijn moet voldoende worden gespoeld (bijv. met 0,9 % natriumchloride) tussen toediening van Sugammadex hameln en andere geneesmiddelen.

Gebruik bij pediatrische patiënten
Voor pediatrische patiënten kan Sugammadex-hamlen worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) tot een concentratie van 10 mg/ml (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125851

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2020
Datum van laatste verlenging: 22 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.8, 5.1, 5.2: 15 januari 2026