

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bridion 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(fen) 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.
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 sugammadex alleen aanbevolen voor 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 als 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, moet dezelfde dosisaanbeveling als voor volwassenen worden aangehouden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met obesitas:

Bij patiënten met obesitas, waaronder patiënten met morbide obesitas (*body mass index* ≥ 40 kg/m²), moet de dosis van sugammadex worden gebaseerd op het feitelijke lichaamsgewicht. Dezelfde dosisaanbevelingen als voor volwassenen moeten 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)

Bridion 100 mg/ml mag verdund worden tot 10 mg/ml voor 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 T₂ (zie rubriek 5.1).

Onmiddellijke opheffing:

Onmiddellijke opheffing is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Sugammadex moet intraveneus 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 hulpstoffen.

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. Hieronder valt ook 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 zorg worden gedragen 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 doses 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 specifiek onderzoek met 1184 patiënten die heupfractuur-/kunstgewrichtchirurgie ondergingen, was er geen klinisch relevant effect van alleen 4 mg/kg sugammadex 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, heparinoiden met laag molecuulgewicht, rivaroxaban en dabigatran. Bij patiënten die routinematig postoperatieve profylactische antistollingsmiddelen ontvangen is deze farmacodynamische interactie niet klinisch relevant. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gebruik van sugammadex wordt overwogen bij patiënten die therapeutische antistolling krijgen voor een 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.

Als neuromusculaire blokkade is vereist vóór het verstrijken van de aanbevolen wachttijd, moet een **niet-steroïdaal neuromusculair blokkerende stof** 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).

Als de neuromusculaire blokkade wordt opgeheven tijdens voortzetting van de anesthesie, moeten aanvullende doses van het anestheticum en/of opioïde 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 een 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-steroidale** neuromusculair blokkerende stoffen als succinylcholine of benzyloquinoliniumverbindingen.

Sugammadex mag niet worden gebruikt voor opheffing van neuromusculaire blokkade geïnduceerd door **steroidale** neuromusculair blokkerende stoffen anders dan rocuronium of vecuronium, omdat 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 (bijvoorbeeld ernstige leverfunctiestoornis) kunnen gepaard gaan met langere hersteltijden.

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, niet-klinische 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 moet de toediening van het geneesmiddel dat de verdringing veroorzaakte worden gestaakt. In situaties waar mogelijke verdringingsinteracties verwacht kunnen worden, moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd 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 moeten zich bewust 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). Dit is vergelijkbaar met de verlaging die optreedt wanneer een dagelijkse dosis van een oraal anticonceptivum 12 uur te laat wordt ingenomen, wat 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). Als 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 moet de patiënt gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken en het advies in de bijsluiter van het product 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 (piekplasma Spiegel 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, heparinoiden 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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bridion 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

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 versus 544 patiënten placebo):

[*Zeer vaak* ($\geq 1/10$), *vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), *zeer zelden* ($< 1/10.000$)]

| Systeem/orgaanklasse | Frequenties | Bijwerkingen (voorkeursterm) |
|---|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Geneesmiddelenovergevoelighedsreacties (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:**

Overgevoelighedsreacties, 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 overgevoelighedsreacties kunnen fataal zijn.

In post-marketingmeldingen is overgevoeligheid waargenomen voor sugammadex en voor het 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), 4 mg/kg sugammadex (N=151) of 16 mg/kg sugammadex (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 4 mg/kg sugammadex- en de 16 mg/kg sugammadex-groep. Er waren geen meldingen van anafylaxie na placebo of 4 mg/kg sugammadex. Er was één enkel geval van beoordeelde anafylaxie na de eerste dosis 16 mg/kg sugammadex (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 16 mg/kg sugammadex (incidentie 2,0 %).

In de gepoolde fase I-database zijn bijwerkingen die beschouwd worden als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of zeer vaak ($\geq 1/10$) en frequenter voorkwamen 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, moet de arts zich bewust 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 klinisch onderzoek gericht op patiënten met morbide obesitas was het veiligheidsprofiel over het algemeen vergelijkbaar met het profiel bij volwassen patiënten in gepoolde fase 1 tot 3-onderzoeken (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 onderzoeken suggereren dat sugammadex-plasmaconcentraties worden verminderd met maximaal 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 |
| Spreading | 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 T₂ 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 T₄/T₁-ratio tot 0,9 was:

Tabel 4: Tijd (minuten) vanaf toediening van sugammadex of neostigmine bij terugkeer van T₂ na rocuronium of vecuronium tot herstel van de T₄/T₁-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 T₂ 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 T₂ na rocuronium of cisatracurium tot herstel van de T₄/T₁-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 T₁ 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 |
| Spreading | 0,5-14,3 | 0,5-6,2 | 0,5-3,3 |

Nierfunctiestoornis:

Het verschil in werkzaamheid en veiligheid van sugammadex bij chirurgische patiënten met en zonder een ernstige nierfunctiestoornis werd onderzocht in twee open-labelonderzoeken. In een van de onderzoeken 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 onderzoeken 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 $\geq 0,9$ 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 $\geq 0,9$ 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 of 4, 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 verdeelingsvolume gelijk zijn voor niet-complexgebonden en complexgebonden sugammadex bij patiënten onder narcose.

Distributie:

Het waargenomen verdeelingsvolume 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 erythrocyten, 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 sugammadexplasma'spiegels 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 keer 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 patiëntkenmerken | | | | Gemiddelde voorspelde FK-parameters (VC*%) | | |
|---|--|---------|-----|---|--|--|
| Demografische parameters Leeftijd Gewicht | Nierfunctie Creatinineklaring (ml/min) | | | Klaring (ml/min) | Verdelingsvolume bij <i>steady-state</i> (liter) | Eliminatie- halfwaardetijd (uur) |
| Volwassene | Normaal | | 100 | 84 (26) | 13 | 2,2 (23) |
| 40 jaar 75 kg | Verminderd | Licht | 50 | 48 (28) | 15 | 4,1 (25) |
| | | Matig | 30 | 29 (28) | 15 | 7,0 (26) |
| | | Ernstig | 10 | 8,9 (27) | 16 | 23 (27) |
| Oudere | Normaal | | 80 | 73 (27) | 13 | 2,6 (25) |
| 75 jaar 75 kg | Verminderd | Licht | 50 | 48 (27) | 15 | 4,1 (25) |
| | | Matig | 30 | 29 (26) | 15 | 6,9 (25) |
| | | Ernstig | 10 | 8,9 (28) | 16 | 23 (27) |
| Adolescent | Normaal | | 95 | 71 (27) | 10 | 2,0(23) |
| 15 jaar 56 kg | Verminderd | Licht | 48 | 41 (28) | 11 | 3,8 (25) |
| | | Matig | 29 | 25 (28) | 12 | 6,3 (25) |
| | | Ernstig | 9,5 | 7,4 (28) | 12 | 22 (28) |
| Ouder kind | Normaal | | 60 | 39 (29) | 5,8 | 2,1 (24) |
| 9 jaar 28 kg | Verminderd | Licht | 30 | 21 (27) | 6,3 | 4,0 (25) |
| | | Matig | 18 | 12 (28) | 6,5 | 6,8 (26) |
| | | Ernstig | 6,0 | 3,3 (28) | 6,7 | 25 (27) |
| Jong kind | Normaal | | 37 | 22 (26) | 3,4 | 2,1 (24) |
| 3,5 jaar 15 kg | Verminderd | Licht | 18 | 11 (28) | 3,5 | 4,2 (25) |
| | | Matig | 11 | 6,1 (27) | 3,6 | 7,6 (27) |
| | | Ernstig | 3,7 | 1,6 (27) | 3,7 | 28 (27) |
| Peuter | Normaal | | 28 | 16 (28) | 2,5 | 2,1 (24) |
| 1,5 jaar 11 kg | Verminderd | Licht | 14 | 7,6 (28) | 2,5 | 4,4 (26) |
| | | Matig | 8,4 | 4,2 (28) | 2,6 | 7,9 (28) |
| | | Ernstig | 2,8 | 1,1 (27) | 2,6 | 29 (27) |
| Zuigeling | Normaal | | 21 | 12 (28) | 1,8 | 2,2 (24) |
| 6 maanden 7,9 kg | Verminderd | Licht | 11 | 5,4 (27) | 1,9 | 4,6 (26) |
| | | Matig | 6,4 | 2,9 (26) | 1,9 | 8,3 (26) |
| | | Ernstig | 2,1 | 0,76 (28) | 1,9 | 32 (27) |
| Pasgeborene | Normaal | | 13 | 13 (28) | 1,1 | 1,3 (22) |
| 15 dagen 3,8 kg | Verminderd | Licht | 6,4 | 5,7 (26) | 1,1 | 2,7 (23) |
| | | Matig | 3,9 | 3,1 (27) | 1,1 | 4,8 (26) |
| | | Ernstig | 1,3 | 0,77 (27) | 1,1 | 18 (26) |

*VC=variatiecoëfficiënt

Geslacht:

Er werden geen verschillen tussen de geslachten waargenomen.

Etnische afkomst:

In een onderzoek bij gezonde Japanse en witte patiënten werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetische parameters waargenomen. De beperkte gegevens geven geen aanwijzing voor verschillen in farmacokinetische parameters bij zwarte 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

Zoutzuur 3,7 % (voor pH-aanpassing) en/of natriumhydroxide (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 moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Als 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

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

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 chloorbutyl rubber stop met aluminium krulkapje en 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

Bridion 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 (bijvoorbeeld met 0,9 % natriumchloride) tussen toediening van Bridion en andere geneesmiddelen.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten kan Bridion 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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

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

EU/1/08/466/001

EU/1/08/466/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2008

Datum van laatste verlenging: 21 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
Postbus 20
5340 BH Oss
Nederland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWKARTON, 10 x 5 ml injectieflacons****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bridion 100 mg/ml oplossing voor injectie
sugammadex

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 100 mg sugammadex (als natriumsugammadex).
Elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg sugammadex (als natriumsugammadex).
500 mg/5 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat ook: zoutzuur 3,7 % en/of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
10 injectieflacons
500 mg/5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na eerste opening en verdunning bewaren bij 2-8 °C en binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi alle ongebruikte oplossing weg.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/08/466/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET, 10 x 5 ml injectieflacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Bridion 100 mg/ml injectievloeistof
sugammadex
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg/5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWKARTON, 10 x 2 ml injectieflacons****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bridion 100 mg/ml oplossing voor injectie
sugammadex

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 100 mg sugammadex (als natriumsugammadex).
Elke injectieflacon van 2 ml bevat 200 mg sugammadex (als natriumsugammadex).
200 mg/2 ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De oplossing bevat ook: zoutzuur 3,7 % en/of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
10 injectieflacons
200 mg/2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na eerste opening en verdunning bewaren bij 2-8 °C en binnen 24 uur gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi alle ongebruikte oplossing weg.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/08/466/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET, 10 x 2 ml injectieflacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Bridion 100 mg/ml injectievloeistof
sugammadex
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg/2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bridion 100 mg/ml oplossing voor injectie sugammadex

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw anesthesist of arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw anesthesist of andere arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bridion en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bridion en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Bridion?

Bridion bevat de werkzame stof sugammadex. Bridion is een *Selective Relaxant Binding Agent* omdat het alleen werkt met bepaalde spierverslappers, rocuroniumbromide of vecuroniumbromide.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bij bepaalde operaties moeten uw spieren volledig ontspannen zijn. Zo kan de chirurg de operatie makkelijker uitvoeren. Daarom worden bij de algehele narcose die u krijgt, geneesmiddelen gebruikt die uw spieren ontspannen. Dit zijn zogenaamde *spierverslappers* en voorbeelden daarvan zijn rocuroniumbromide en vecuroniumbromide. Omdat deze geneesmiddelen ook uw ademhalingsspieren ontspannen, heeft u hulp nodig bij het ademen (kunstmatige beademing) tijdens en na uw operatie, totdat u weer zelfstandig kunt ademen.

Bridion wordt gebruikt om het herstel van uw spieren na een operatie te versnellen waardoor u sneller weer zelfstandig kunt ademen. Dit gebeurt doordat het zich bindt aan het rocuroniumbromide of vecuroniumbromide in uw lichaam.

Het kan worden gebruikt bij volwassenen wanneer rocuroniumbromide of vecuroniumbromide wordt gebruikt.

Het kan worden gebruikt bij pasgeboren baby's, baby's die alleen nog maar melk drinken, peuters, kinderen en jongeren (vanaf de geboorte tot en met 17 jaar) wanneer rocuroniumbromide wordt gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Vertel het uw anesthesist als dit voor u geldt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw anesthesist voordat u dit middel krijgt toegediend

- als u een nierziekte heeft of in het verleden heeft gehad. Dit is belangrijk omdat Bridion via uw nieren uit uw lichaam wordt verwijderd.
- als u een leveraandoening heeft of in het verleden heeft gehad.

- als uw lichaam te veel vocht vasthoudt (oedeem).
- als u aandoeningen heeft waarvan bekend is dat ze een verhoogd bloedingsrisico geven (verstoring van bloedstolling) of als u antistollingsgeneesmiddelen gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

→ Gebruikt u naast Bridion nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw anesthesist. Bridion kan invloed hebben op of worden beïnvloed door andere geneesmiddelen.

Sommige geneesmiddelen verminderen het effect van Bridion

→ Het is met name belangrijk dat u uw anesthesist vertelt of u onlangs de volgende geneesmiddelen heeft gebruikt:

- toremifeen (gebruikt voor de behandeling van borstkanker).
- fusidinezuur (een antibioticum).

Bridion kan invloed hebben op hormonale anticonceptiva

- Bridion kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva – met inbegrip van de ‘pil’, anticonceptivering, implantaten of een hormonaal intra-uterien systeem (IUS, spiraaltje) – verminderen omdat het ervoor zorgt dat u minder van het progestageenhormoon opneemt. De hoeveelheid progestageen die verloren gaat door het gebruik van Bridion, is ongeveer hetzelfde als wanneer u één dag de pil zou overslaan.
 - Als u de **pil** gebruikt op dezelfde dag dat u Bridion krijgt toegediend, volg dan de instructies voor een vergeten tablet in de bijsluiter van uw pil.
 - Als u **andere** hormonale anticonceptiva gebruikt (bijvoorbeeld een anticonceptivering, implantaat of hormoonspiraal (IUS)), moet u de komende 7 dagen een aanvullende, niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken en het advies in de bijsluiter volgen.

Effecten op bloedtesten

In het algemeen heeft Bridion geen effect op laboratoriumtesten. Het kan echter wel de resultaten van een bloedtest voor het hormoon progesteron beïnvloeden. Vertel het uw arts als uw progesteronwaarden getest moeten worden op dezelfde dag dat u Bridion krijgt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

→ Vertel het uw anesthesist als u zwanger bent of kunt zijn of als u borstvoeding geeft.

U kunt Bridion toch nog toegediend krijgen, maar dit moet eerst besproken worden.

Het is niet bekend of sugammadex in de moedermelk terechtkomt. Uw anesthesist zal u helpen met de beslissing of te stoppen met borstvoeding of om geen sugammadex te gebruiken. Hierbij moet rekening worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Bridion voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bridion heeft voor zover bekend geen invloed op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Bridion bevat natrium

Dit middel bevat tot 9,7 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml. Dit komt overeen met 0,5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Bridion zal u worden toegediend door uw anesthesist of onder toezicht van uw anesthesist.

De dosis

Uw anesthesist zal de voor u benodigde dosis van Bridion vaststellen op basis van:

- uw gewicht

- hoeveel effect de spierverslapper nog bij u heeft.
- De aanbevolen dosis is 2-4 mg per kg lichaamsgewicht voor patiënten van alle leeftijden. Volwassenen mogen een dosis van 16 mg/kg krijgen als de spierverslapping direct moet worden opgeheven.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Bridion wordt door uw anesthesist toegediend. Het wordt als enkelvoudige injectie toegediend via een intraveneuze lijn.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Omdat uw anesthesist uw toestand nauwlettend zal bewaken, is het niet waarschijnlijk dat u te veel Bridion krijgt toegediend. Mocht dit toch gebeuren, dan zal dit waarschijnlijk geen problemen veroorzaken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw anesthesist of andere arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als deze bijwerkingen optreden tijdens de narcose, zullen ze door uw anesthesist worden opgemerkt en behandeld.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoest
- Luchtwegproblemen waaronder hoest of bewegen alsof u bijkomt of naar adem snakt
- Lichte anesthesie – u kunt uit diepe slaap beginnen te komen, zodat u meer anesthetica nodig heeft. Dit kan er voor zorgen dat u gaat bewegen of hoesten aan het eind van de operatie.
- Complicaties tijdens de operatie zoals veranderingen in de hartslag, hoest of bewegen
- Lage bloeddruk door de operatie.

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Kortademigheid als gevolg van spierkrampen van de luchtwegen (bronchospasme) trad op bij patiënten met een voorgeschiedenis van longproblemen.
- Allergische (geneesmiddelenovergevoeligheds)reacties – zoals huiduitslag, roodverkleuring van de huid, zwelling van de tong en/of keel, kortademigheid, veranderingen in de bloeddruk of hartslag die soms leiden tot een ernstige verlaging van de bloeddruk. Ernstige allergische of allergieachtige reacties kunnen levensbedreigend zijn.
Allergische reacties werden vaker gemeld bij gezonde vrijwilligers die bij bewustzijn waren.
- Uw spieren worden weer slap na de operatie.

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is

- Ernstig vertraagde hartslag en vertraagde hartslag met hartstilstand kan optreden na toediening van Bridion.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw anesthesist of andere arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Dit middel wordt bewaard door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening en verdunning bewaren bij 2 °C tot 8 °C en binnen 24 uur gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sugammadex.
1 ml oplossing voor injectie bevat natriumsugammadex overeenkomend met 100 mg sugammadex.
Elke injectieflacon van 2 ml bevat natriumsugammadex overeenkomend met 200 mg sugammadex.
Elke injectieflacon van 5 ml bevat natriumsugammadex overeenkomend met 500 mg sugammadex.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, zoutzuur 3,7 % en/of natriumhydroxide.

Hoe ziet Bridion eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bridion is een heldere en kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie.

Er zijn twee verschillende verpakkingsgrootten, een met 10 injectieflacons met 2 ml en een met 10 injectieflacons met 5 ml oplossing voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Bridion.

Therapeutische indicaties en dosering

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 sugammadex alleen aanbevolen voor standaardopheffing van een door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade.

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 SmPC, rubriek 4.4).

*Volwassenen***Standaardopheffing:**

Er wordt een dosis van 4 mg/kg sugammadex aanbevolen als het herstel ten minste 1-2 posttetanische tellingen (PTC) heeft bereikt na een door rocuronium of vecuronium geïnduceerde blokkade. De mediane hersteltijd van de T₄/T₁-ratio tot 0,9 is ongeveer 3 minuten (zie SmPC, rubriek 5.1). Een dosis van 2 mg/kg sugammadex wordt aanbevolen als spontaan herstel is opgetreden tot minimaal het terugkeren van T₂ na een door rocuronium of vecuronium geïnduceerde blokkade. De mediane hersteltijd van de T₄/T₁-ratio tot 0,9 is ongeveer 2 minuten (zie SmPC, 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 SmPC, 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 SmPC, 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 SmPC, 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.

Nierfunctiestoornis:

Het gebruik van sugammadex bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (waaronder dialysepatiënten (creatinineklaring < 30 ml/min)) wordt niet aanbevolen (zie SmPC, rubriek 4.4).

Patiënten met obesitas:

Bij patiënten met obesitas, waaronder patiënten met morbide obesitas (*body mass index* ≥ 40 kg/m²), moet de dosis van sugammadex worden gebaseerd op het feitelijke lichaamsgewicht. Dezelfde dosisaanbevelingen als voor volwassenen moeten worden aangehouden.

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

Bridion 100 mg/ml mag verdund worden tot 10 mg/ml voor een betere nauwkeurigheid van de dosering bij pediatrische patiënten (zie SmPC, 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 SmPC, rubriek 5.1).

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de SmPC rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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. Hieronder valt ook 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 zorg worden gedragen 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 SmPC, rubrieken 4.2 en 4.8).

Effect op hemostase:

In een studie met vrijwilligers resulteerden doses 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 specifiek onderzoek met 1184 patiënten die heupfractuur-/kunstgewrichtchirurgie ondergingen, was er geen klinisch relevant effect van alleen 4 mg/kg sugammadex 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, heparinoiden met laag molecuulgewicht, rivaroxaban en dabigatran. Bij patiënten die routinematig postoperatieve profylactische antistollingsmiddelen ontvangen is deze farmacodynamische interactie niet klinisch relevant. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer gebruik van sugammadex wordt overwogen bij patiënten die therapeutische antistolling krijgen voor een 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.

Als neuromusculaire blokkade is vereist vóór het verstrijken van de aanbevolen wachttijd, moet een **niet-steroidaal neuromusculair blokkerende stof** 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 SmPC, 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).

Als de neuromusculaire blokkade wordt opgeheven tijdens voortzetting van de anesthesie, moeten aanvullende doses van het anestheticum en/of opioïde 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 SmPC, 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 een 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-steroidale** neuromusculair blokkerende stoffen als succinylcholine of benzyliisoquinoliniumverbindingen.

Sugammadex mag niet worden gebruikt voor opheffing van neuromusculaire blokkade geïnduceerd door **steroidale** neuromusculair blokkerende stoffen anders dan rocuronium of vecuronium, omdat 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 SmPC, rubriek 4.2 voor de hersteltijd bij ouderen) of oedeemvorming (bijvoorbeeld ernstige leverfunctiestoornis) kunnen gepaard gaan met langere hersteltijden.

Geneesmiddelenovergevoeligheid:

Artsen moeten voorbereid zijn op de mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen (waaronder anafylactische reacties) en de nodige voorzorgsmaatregelen treffen (zie SmPC, 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.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De informatie in deze rubriek is gebaseerd op de bindingsaffiniteit tussen sugammadex en andere geneesmiddelen, niet-klinische 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 moet de toediening van het geneesmiddel dat de verdringing veroorzaakte worden gestaakt. In situaties waar mogelijke verdringingsinteracties verwacht kunnen worden, moeten patiënten zorgvuldig gecontroleerd 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 moeten zich bewust 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 SmPC, 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). Dit is vergelijkbaar met de verlaging die optreedt wanneer een dagelijkse dosis van een oraal anticonceptivum 12 uur te laat wordt ingenomen, wat 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). Als 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 moet de patiënt gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken en het advies in de bijsluiter van het product 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 SmPC, rubriek 4.2).

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.

Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bridion 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

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 versus 544 patiënten placebo):

[*Ze*er vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), *ze*er *zelden* ($< 1/10.000$)]

| Systeem/orgaanklasse | Frequenties | Bijwerkingen (voorkeursterm) |
|---|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Geneesmiddelenovergevoelighedsreacties (zie SmPC, rubriek 4.4) |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak | Hoest |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vaak | Luchtwegcomplicatie van anesthesie Complicatie bij anesthesie (zie SmPC, rubriek 4.4) Hypotensie ten gevolge van een verrichting Verrichtingscomplicatie |

Beschrijving van een aantal specifieke bijwerkingen**Geneesmiddelenovergevoeligheid:**

Overgevoelighedsreacties, 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 overgevoelighedsreacties kunnen fataal zijn.

In post-marketingmeldingen is overgevoeligheid waargenomen voor sugammadex en voor het 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 SmPC, 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 SmPC, 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 SmPC, rubriek 4.4).

Informatie over gezonde vrijwilligers:

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek heeft de incidentie van geneesmiddelgerelateerde overgevoelighedsreacties onderzocht bij gezonde vrijwilligers die tot drie doses placebo (N=76), 4 mg/kg sugammadex (N=151) of 16 mg/kg sugammadex (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 4 mg/kg sugammadex- en de 16 mg/kg sugammadex-groep. Er waren geen meldingen van anafylaxie na placebo of 4 mg/kg sugammadex. Er was één enkel geval van beoordeelde anafylaxie na de eerste dosis 16 mg/kg sugammadex (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 16 mg/kg sugammadex (incidentie 2,0 %).

In de gepoolde fase I-database zijn bijwerkingen die beschouwd worden als vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) of zeer vaak ($\geq 1/10$) en frequenter voorkwamen 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, moet de arts zich bewust zijn van het mogelijke optreden van bronchospasmen.

Pediatrische patiënten

In onderzoeken bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 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 klinisch onderzoek gericht op patiënten met morbide obesitas was het veiligheidsprofiel over het algemeen vergelijkbaar met het profiel bij volwassen patiënten in gepoolde fase 1 tot 3-onderzoeken (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 SmPC, rubriek 5.1.

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 onderzoeken suggereren dat sugammadex-plasmaconcentraties worden verminderd tot 70 % na een 3 tot 6 uur durende dialysesessie.

Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur 3,7 % (voor pH-aanpassing) en/of natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

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 moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Als 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.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie SmPC, rubriek 6.3.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bridion 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 (bijvoorbeeld met 0,9 % natriumchloride) tussen toediening van Bridion en andere geneesmiddelen.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor pediatrische patiënten kan Bridion worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) tot een concentratie van 10 mg/ml (zie SmPC, rubriek 6.3).