

 5. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sugammadex "Aspen", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32961

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sugammadex "Aspen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder sugammadexnatrium svarende til 100 mg sugammadex.

Hvert hætteglas på 2 ml indeholder sugammadexnatrium svarende til 200 mg sugammadex.

Hvert hætteglas på 5 ml indeholder: sugammadexnatrium svarende til 500 mg sugammadex.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Indeholder op til 9,5 mg/ml natrium (se pkt.4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs til let gullig/brunlig opløsning, fri for synlige partikler.

pH er mellem 7 og 8, og osmolaliteten er mellem 300 og 500 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Revertering af neuromuskulær blokade induceret af rocuronium eller vecuronium hos voksne.

For den pædiatriske population: sugammadex anbefales kun til rutinemæssig revertering af rocuronium-induceret blokade hos børn og unge i alderen 2 til 17 år.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Sugammadex bør kun administreres af eller under supervision af en anæstesilæge. Det anbefales at monitorere ophævelsen af den neuromuskulære blokade med en passende neuromuskulær monitoreringssteknik (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis af sugammadex afhænger af graden af den neuromuskulære blokade, der skal reverteres.

Den anbefalede dosis afhænger ikke af anæstesiregimet.

Sugammadex kan anvendes til revertering af forskellige grader af neuromuskulær blokade, der er induceret af rocuronium eller vecuronium:

Voksne

*Rutinemæssig revertering*

Der anbefales en dosis på 4 mg/kg sugammadex, hvis genopvågningen efter en rocuronium- eller vecuroniuminduceret blokade har nået mindst 1‑2 post*-*tetanic counts (PTC). Mediantiden for revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 er ca. 3 minutter (se pkt. 5.1).

En dosis på 2 mg/kg sugammadex anbefales, hvis der er sket en spontan genopvågning op til mindst genetablering af T2 efter en rocuronium- eller vecuroniuminduceret blokade. Mediantiden for revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 er ca. 2 minutter (se pkt. 5.1).

Ved brug af de anbefalede doser for rutinemæssig revertering vil mediantiden for revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 være en smule kortere for rocuroniuminduceret neuromuskulær blokade sammenlignet med vecuroniuminduceret neuromuskulær blokade (se pkt. 5.1).

*Øjeblikkelig revertering af rocuroniuminduceret blokade*

Hvis der er klinisk behov for øjeblikkelig revertering efter administration af rocuronium, anbefales en dosis på 16 mg/kg sugammadex. Når 16 mg/kg sugammadex indgives 3 minutter efter en bolusinjektion på 1,2 mg/kg rocuroniumbromid, kan man forvente en mediantid på ca. 1,5 minutter for revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 (se pkt. 5.1).

Der er ingen data, der understøtter brugen af sugammadex til øjeblikkelig revertering efter vecuroniuminduceret blokade.

*Gen-administration af sugammadex*

I sjældne tilfælde ved tilbagevenden af neuromuskulær blokade post-operativt (se pkt. 4.4) efter en initial dosis på 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, anbefales en gen-administration af sugammadex på 4 mg/kg. Efter den anden dosis sugammadex skal patienten monitoreres tæt for at sikre vedvarende retablering af neuromuskulær funktion.

*Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter sugammadex*

Angående ventetider for gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter revertering med sugammadex se pkt. 4.4.

Yderligere oplysninger om specielle patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Brug af sugammadex anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter med behov for dialyse (CrCl < 30 ml/min)) (se pkt. 4.4).

Studier med patienter med svært nedsat nyrefunktion giver ikke tilstrækkelig sikkerhedsinformation til at understøtte brugen af sugammadex hos disse patienter (se også pkt. 5.1).

Ved let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og < 80 ml/min):

Der anbefales samme dosis som til voksne uden nedsat nyrefunktion.

*Ældre patienter*

Efter indgivelse af sugammadex, ved genetablering af T2 efter en rocuroniuminduceret blokade, var mediantiden for revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 hos voksne (18‑64 år) 2,2 minutter, hos gamle patienter (65‑74 år) var den 2,6 minutter, og hos ældre patienter (75 år eller mere) var den 3,6 minutter. Der anbefales samme dosering som til voksne, selvom genopvågningstiderne hos ældre er tilbøjelige til at være længere (se pkt. 4.4).

*Overvægtige patienter*

Ved dosering til overvægtige patienter, inklusive sygeligt overvægtige patienter (BMI (*body mass index*) ≥ 40 kg/m2), bør dosis af sugammadex fastsættes i forhold til patientens faktiske kropsvægt. De anbefalede doseringer for voksne bør følges.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion. Der bør derfor udvises forsigtighed, når anvendelse af sugammadex hos patienter med svær nedsat leverfunktion overvejes, eller når nedsat leverfunktion ledsages af koagulopati (se pkt. 4.4).

Ved mild til moderat nedsat leverfunktion: da sugammadex hovedsageligt udskilles via nyrerne, er dosisjustering ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge (2‑17 år)*

Sugammadex "Aspen" 100 mg/ml kan fortyndes til 10 mg/ml for at øge doseringsnøjagtigheden hos den pædiatriske population (se pkt. 6.6).

*Rutinemæssig revertering*

Der anbefales en dosis på 4 mg/kg sugammadex for revertering af rocuroniuminduceret blokade, hvis genopvågningen har nået mindst 1‑2 PTC.

Der anbefales en dosis på 2 mg/kg til revertering af rocuroniuminduceret blokade ved genetablering af T2 (se pkt. 5.1).

*Øjeblikkelig revertering*

Øjeblikkelig revertering hos børn og unge er ikke blevet undersøgt.

*Nyfødte og spædbørn*

Der er kun begrænset erfaring med sugammadex hos spædbørn (30 dage til 2 år), og hos nyfødte (yngre end 30 dage) er brugen ikke blevet undersøgt. Brugen af sugammadex til nyfødte og spædbørn kan derfor ikke anbefales, før der foreligger yderligere data.

**Administration**

Sugammadex bør administreres intravenøst som en enkelt bolusinjektion. Bolusinjektionen bør gives hurtigt, inden for 10 sekunder, i et eksisterende i.v. drop (se pkt. 6.6). Sugammadex er kun administreret som en enkel bolusinjektion i kliniske forsøg.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som ved almindelig postanæstetisk praksis efter neuromuskulær blokade, anbefales det at monitorere patienten i den umiddelbare post-operative periode for utilsigtede hændelser, herunder tilbagevenden af neuromuskulær blokade.

Monitorering af respirationsfunktion under genopvågning

Ventilering af patienterne er påkrævet, indtil tilstrækkelig spontan respiration er reetableret efter revertering af neuromuskulær blokade. Selv om revertering af den neuromuskulære blokade er fuldstændig, kan andre lægemidler, som er anvendt i den peri- og postoperative periode, undertrykke den respiratoriske funktion, og derfor kan ventilering stadig være påkrævet.

Hvis neuromuskulær blokade vender tilbage efter ekstubation, skal tilstrækkelig ventilering foretages.

Tilbagevenden af neuromuskulær blokade

I kliniske studier med forsøgspersoner behandlet med rocuronium eller vecuronium, hvor sugammadex blev administreret med en dosis tilpasset dybden af den neuromuskulære blokade, blev der observeret tilbagevenden af neuromuskulær blokade med en incidens på 0,20 % baseret på neuromuskulær monitorering eller klinisk evidens. Brug af lavere doser end anbefalet kan føre til øget risiko for tilbagevenden af neuromuskulær blokade efter initial revertering og anbefales ikke (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Effekt på hæmostase

I et studie med frivillige resulterede doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex i maksimale gennemsnitlige forlængelser af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) på henholdsvis 17 og 22 % og af protrombintid international normaliseret ratio [PT(INR)] på henholdsvis 11 og 22 %. Disse begrænsede gennemsnitlige aPTT- og PT(INR)-forlængelser var af kort varighed (≤ 30 minutter). Baseret på den kliniske database (N=3519) og på et specifikt studie med 1.184 patienter, der havde gennemgået operation for hoftefraktur/udskiftning af større led, var der ingen klinisk relevant effekt på forekomsten af peri- eller postoperative blødningskomplikationer af sugammadex 4 mg/kg alene eller i kombination med antikoagulantia.

I *in vitro* forsøg bemærkede man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- og PT-forlængelse) med vitamin K-antagonister, ufraktioneret heparin, lavmolekylære heparinoider, rivaroxaban og dabigatran. Disse farmakodynamiske interaktioner er ikke klinisk relevante hos patienter, der får rutine postoperativ profylaktisk antikoagulans. Der bør udvises forsigtighed, når sugammadex overvejes til patienter i behandling med terapeutiske antikoagulantia for en allerede eksisterende eller co-morbid tilstand.

En øget blødningsrisiko kan ikke udelukkes hos patienter:

• med arvelig mangel på vitamin K-afhængig koagulationsfaktor; med allerede eksisterende koagulopatier;

• i behandling med coumarinderivater og med en INR på over 3,5;

• i behandling med antikoagulantia, og som får 16 mg sugammadex/kg.

Hvis der er medicinsk behov for at give sugammadex til disse patienter, skal anæstesiologen afgøre, om fordelene opvejer de mulige risici for blødningskomplikationer under hensyntagen til patientens tidligere blødningsepisoder, samt hvilken type operation der er planlagt. Hvis sugammadex administreres til disse patienter, anbefales monitorering af hæmostase og koagulationsparametre.

Ventetider for gen-administration af neuromuskulært blokerende stoffer efter revertering med sugammadex

**Tabel 1: Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter rutinemæssig revertering (op til 4 mg/kg sugammadex):**

|  |  |
| --- | --- |
| **Mindst ventetid** | **Neuromuskulært blokerende stoffer og dosis, der skal administreres** |
| 5 minutter | 1,2 mg/kg rocuronium |
| 4 timer | 0,6 mg/kg rocuronium eller0,1 mg/kg vecuronium |

Indtræden af den neuromuskulære blokade kan forlænges op til ca. 4 minutter, og varigheden af den neuromuskulære blokade kan forkortes ca. 15 minutter efter gen-administration af rocuronium 1,2 mg/kg inden for 30 minutter efter administration af sugammadex.

På baggrund af en farmakokinetisk modelbeskrivelse bør den anbefalede ventetid hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion med hensyn til gen-administration af 0,6 mg/kg rocuronium eller 0,1 mg/kg vecuronium efter rutinemæssig revertering med sugammadex være 24 timer. Hvis kortere ventetid er påkrævet, bør rocuroniumdosis til en ny neuromuskulær blokade være 1,2 mg/kg.

Gen-administration af rocuronium eller vecuronium efter øjeblikkelig revertering (16 mg/kg sugammadex): i de meget sjældne tilfælde, hvor dette er påkrævet, anbefales en ventetid på 24 timer.

Hvis neuromuskulær blokade er påkrævet før den anbefalede ventetid er gået, bør et **non-steroidt neuromuskulært blokerende stof** anvendes. Virkningen af et depolariserende neuromuskulært blokerende stof kan indtræde langsommere end forventet, da en væsentlig del af nikotinreceptorerne i de neuromuskulære endeplader fortsat kan være optaget af det neuromuskulært blokerende stof.

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af sugammadex anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, herunder dialysekrævende patienter (se pkt. 5.1).

Let anæstesi

I kliniske studier, hvor en ønsket revertering af neuromuskulær blokade blev foretaget midt under anæstesien, blev der af og til observeret tegn på let anæstesi (bevægelse, hoste, grimasser og sutten på det trakeale rør).

Hvis neuromuskulær blokade reverterer mens anæstesien fortsættes, skal der gives yderligere doser anæsteticum og/eller opioid som klinisk indiceret.

Udtalt bradykardi

I sjældne tilfælde er der set udtalt bradykardi inden for få minutter efter administration af sugammadex til revertering af neuromuskulær blokade. Bradykardi kan af og til føre til hjertestop (se pkt. 4.8.). Patienterne skal monitoreres tæt for hæmodynamiske forandringer under og efter revertering af neuromuskulær blokade. Behandling med antikolinerge lægemidler såsom atropin skal administreres, hvis klinisk signifikant bradykardi observeres.

Nedsat leverfunktion

Sugammadex bliver ikke metaboliseret i eller udskilt via leveren. Derfor er der ikke udført dedikerede studier på patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med svær nedsat leverfunktion skal behandles med stor forsigtighed. Hvis nedsat leverfunktion ledsages af koagulopati, se informationen vedr. virkningen på hæmostase.

Anvendelse på intensiv terapi afsnit (ITA)

Anvendelse af sugammadex er ikke undersøgt på intensivafdelinger hos patienter, der får rocuronium eller vecuronium.

Anvendelse til revertering af andre neuromuskulært blokerende stoffer end rocuronium/ vecuronium

Sugammadex bør ikke anvendes til revertering af blokade induceret af **non-steroide** neuromuskulært blokerende stoffer såsom succinylcholin- eller benzylisoquinolinium-forbindelser.

Sugammadex bør ikke anvendes til revertering af neuromuskulær blokade induceret af andre **steroide** neuromuskulært blokerende stoffer end rocuronium eller vecuronium, eftersom der ikke findes data for effekt og sikkerhed for disse tilfælde. Der findes begrænsede data for revertering af pancuroniuminduceret blokade, men det tilrådes ikke at anvende sugammadex i denne situation.

Forsinket opvågning

Tilstande forbundet med forlænget cirkulationstid, såsom kardiovaskulær sygdom, alder (se pkt. 4.2 for opvågningstiden hos ældre) eller ødematøs tilstand (f.eks. svær nedsat leverfunktion), kan medføre længere opvågningstider.

Lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner

Læger bør være forberedt på mulige lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner) og derfor tage de nødvendige forholdsregler (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 9,5 mg natrium pr. ml, svarende til 0,5 % af den af WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Informationen i dette afsnit er baseret på bindingsaffinitet mellem sugammadex og andre lægemidler, ikke-kliniske eksperimenter, kliniske studier og simuleringer, hvor der anvendes en model, der tager højde for den farmakodynamiske effekt af neuromuskulære blokkere og den farmakokinetiske interaktion mellem neuromuskulære blokkere og sugammadex. På baggrund af disse data forventes ingen klinisk signifikante farmakodynamiske interaktioner med andre lægemidler, med undtagelse af følgende:

For toremifen og fusidinsyre kan fortrængnings-interaktioner ikke udelukkes (der forventes ingen klinisk relevante bindings-interaktioner).

For hormonelle præventionsmidler kan klinisk relevante bindings-interaktioner ikke udelukkes (der forventes ingen fortrængnings-interaktioner).

Interaktioner, som muligvis påvirker effekten af sugammadex (fortrængnings-interaktioner)

Administrationen af visse lægemidler efter sugammadex kan teoretisk set fortrænge rocuronium eller vecuronium fra sugammadex. Som resultat heraf kan tilbagevenden af neuromuskulær blokade opstå. I sådanne situationer skal patienten ventileres. Administration af det lægemiddel, som forårsagede fortrængningen skal ophøre, hvis der er tale om infusion. I situationer hvor potentielle fortrængnings-interaktioner kan forventes, bør patienter monitoreres tæt for tegn på tilbagevenden af neuromuskulær blokade (ca. 15 minutter) efter parenteral administration af et andet lægemiddel, som gives i op til 7,5 timer efter sugammadex.

*Toremifen*

For toremifen, som har en relativt høj bindingsaffinitet til sugammadex, og for hvilket der kan være relativt høje plasmakoncentrationer til stede, kan der forekomme nogen fortrængning af vecuronium eller rocuronium fra det dannede kompleks med sugammadex. Lægen skal være opmærksom på, at revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 derfor kan være forsinket hos patienter, som har fået toremifen på operationsdagen.

*Intravenøs administration af fusidinsyre*

Anvendelse af fusidinsyre i den præoperative fase kan forårsage nogen forsinkelse af revertering af T4/T1 ratioen til 0,9. Neuromuskulær blokade forventes ikke at genopstå i den postoperative fase, da infusionshastigheden af fusidinsyre er over en periode på flere timer, og blodniveauet er kumulativt over 2‑3 dage. For gen-administration af sugammadex se pkt. 4.2.

Interaktioner, som muligvis påvirker virkningen af andre lægemidler (bindingsinteraktioner)

Samtidig administration af sugammadex, kan nedsætte effekten af visse lægemidler, da (de frie) plasmakoncentrationer nedsættes. Hvis dette opstår, anbefales det lægen at overveje gen-administration af lægemidlet, administration af et terapeutisk lignende lægemiddel (her foretrækkes en anden kemisk klasse) og/eller en ikke-farmakologisk intervention.

*Hormonelle præventionsmidler*

Interaktionen mellem 4 mg/kg sugammadex og et progestogen var forventet at føre til et fald i progestogeneksponeringen (34 % af AUC) svarende til det fald, som ses, når en daglig dosis af et oralt præventionsmiddel tages 12 timer for sent, hvilket kan medføre reduceret effektivitet. For østrogener forventes effekten at være mindre. Derfor anses administration af en bolus-dosis sugammadex for at svare til én glemt daglig dosis af et **oralt** præventionsmiddel (enten kombinations- eller rent progestogenpræparat). Hvis sugammadex administreres samme dag som et oralt præventionsmiddel indtages, bør man følge de råd, der er givet vedrørende glemte tabletter i indlægssedlen for det orale præventionsmiddel. Hvis der anvendes **ikke-oralet** hormonelle præventionsmidler skal patienten de efterfølgende 7 dage anvende et alternativt ikke-hormonelt præventionsmiddel og følge rådene i indlægssedlen.

Interaktioner pga. vedvarende effekt af rocuronium eller vecuronium

Når lægemidler, der potenserer neuromuskulær blokade, anvendes postoperativt, skal man være særligt opmærksom på risikoen for tilbagevenden af neuromuskulær blokade.

Se venligst indlægssedlen for rocuronium eller vecuronium, hvor der findes en liste over de lægemidler, som potenserer neuromuskulær blokade. I tilfælde af tilbagevenden af neuromuskulær blokade kan patienten få behov for mekanisk ventilering og gen-administration af sugammadex (se pkt. 4.2).

Påvirkning af laboratorieundersøgelser:

I almindelighed påvirker sugammadex ikke laboratorieundersøgelser, dog med mulig undtagelse af serum-progesteronmåling. Påvirkning af denne test er blevet observeret ved sugammadex plasmakoncentrationer på 100 mikrogram/ml (Cmax efter en bolusinjektion på 8 mg/ml).

I et studie med frivillige resulterede doser på 4 mg/kg og 16 mg/kg sugammadex i maksimale gennemsnitlige forlængelser af aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) på henholdsvis 17 og 22 % og af protrombintid (PT)[INR] på henholdsvis 11 og 22 %.

Disse begrænsede gennemsnitlige aPTT- og PT(INR)-forlængelser var af kort varighed (≤ 30 minutter).

I *in vitro* forsøg bemærkede man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- og PT-forlængelse) med vitamin K antagonister, ufraktioneret heparin, heparinoider med lav molekylevægt, rivaroxaban og dabigatran (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. De ovennævnte interaktioner for voksne og advarslerne i pkt. 4.4 skal også tages i betragtning, når det drejer sig om pædiatriske patienter.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om eksponering for sugammadex under graviditet.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der bør udvises forsigtighed ved ordinering af sugammadex til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om sugammadex udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist, at sugammadex udskilles i modermælken. Den orale absorption af cyclodextrin er generelt lav, og der forventes ingen effekt på ammede børn, som følge af administrationen af en enkelt dosis til ammende kvinder. Det skal besluttes, om amning eller behandling med sugammadex skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke fortaget undersøgelser af sugammadex' virkning på human fertilitet. Dyreforsøg til vurdering af fertiliteten viser ingen skadelige virkninger.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sugammadex "Aspen" har ingen kendt indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sugammadex "Aspen" administreres samtidigt med neuromuskulære blokkere og anæstetika hos kirurgiske patienter. Den kausale sammenhæng mellem bivirkninger og lægemiddel er derfor vanskelig at vurdere. De hyppigst rapporterede bivirkninger hos kirurgiske patienter var hoste, luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesi, anæstesikomplikationer, hypotension under indgrebet og behandlingskomplikationer (Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)).

**Tabel 2: Bivirkningstabel**

Sikkerheden af sugammadex blev vurderet hos 3.519 individuelle forsøgspersoner i en sikkerhedsdatabase for puljede fase I‑III-studier. Følgende bivirkninger blev rapporteret i placebokontrollerede studier, hvor forsøgspersonerne fik anæstetika og/eller neuromuskulære blokkere (1.078 forsøgspersoner fik sugammadex, og 544 fik placebo):

*[Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), Meget sjælden (< 1/10 000)]*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Bivirkninger(Foretrukne termer) |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner(se pkt. 4.4). |
| Luftveje, thorax ogmediastinum | Almindelig | Hoste |
| Traumer, forgiftninger ogbehandlingskomplikationer | Almindelig | Luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesiAnæstesikomplikationer(se pkt. 4.4).Hypotension under indgrebetBehandlingskomplikationer |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Lægemiddeloverfølsomhedsreaktioner*

Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, er set hos nogle patienter og frivillige (for information om frivillige, se afsnittet "Information om raske frivillige" nedenfor). I kliniske studier med kirurgiske patienter blev disse reaktioner rapporteret som værende ikke almindelige og blev efter markedsføring rapporteret med en ukendt frekvens.

Disse reaktioner varierede fra isolerede reaktioner på huden til alvorlige systemiske reaktioner (dvs. anafylaksi, anafylaktisk chok), og forekom hos patienter, som ikke tidligere har været behandlet med sugammadex.

Symptomer, der er associeret med disse reaktioner, kan være: rødmen, urticaria, erytematøs udslæt, (alvorlig) hypotension, takykardi, opsvulmet tunge, hævelse i svælget, bronkospasme og pulmonale obstruktive hændelser. Svære overfølsomhedsreaktioner kan være letale.

*Luftvejskomplikation forårsaget af anæstesi*

Luftvejskomplikationer forårsaget af anæstesi inkluderede modstand mod endotrakealtuben, hoste, let modstand, opvågningsreaktion under operationen, hoste under anæstesien eller under operationen eller spontan respiration relateret til anæstesiproceduren.

*Anæstesikomplikation*

Anæstesikomplikationer, der er indikative for genopbygning af den neuromuskulære funktion, inkluderer bevægelse af ekstremiteter eller kroppen, hoste under anæstesiproceduren eller operationen, grimasser eller sutten på endotrakealtuben. Se pkt. 4.4, Let anæstesi.

*Behandlingskomplikation*

Behandlingskomplikationer inkluderede hoste, takykardi, bradykardi, bevægelse og øget hjertefrekvens.

*Udtalt bradykardi*

Efter markedsføring er der set enkelte tilfælde af udtalt bradykardi og bradykardi med hjertestop inden for få minutter efter administration af sugammadex (se pkt. 4.4).

*Tilbagevenden af neuromuskulær blokade*

I kliniske studier med forsøgspersoner behandlet med rocuronium eller vecuronium, hvor sugammadex blev administreret med en dosis tilpasset dybden af den neuromuskulære blokade (N=2.022), blev der observeret tilbagevenden af neuromuskulær blokade med en incidens på 0,20 % baseret på neuromuskulær monitorering eller klinisk evidens (se pkt. 4.4).

*Information om raske frivillige*

Et randomiseret, dobbeltblindet studie undersøgte incidensen af lægemiddeloverføl­somheds­reaktioner hos raske frivillige, der havde fået op til 3 doser placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) eller sugammadex 16 mg/kg (N=148). Indberetninger om formodet overfølsomhed blev bedømt af en blindet komité. Incidensen af adjudikeret overfølsomhed var henholdsvis 1,3 %, 6,6 % og 9,5 % i placebogruppen og grupperne med sugammadex 4 mg/kg og sugammadex 16 mg/kg. Der var ingen indberetninger om anafylaksi efter placebo eller sugammadex 4 mg/kg. Der var et enkelt tilfælde af adjudikeret anafylaksi efter første dosis sugammadex 16 mg/kg (incidens 0,7 %). Der var ikke evidens for øget hyppighed eller forværring af overfølsomhed ved gentagen dosering af sugammadex.

I et tidligere studie med sammenligneligt design var der tre adjudikerede tilfælde af anafylaksi, alle efter sugammadex 16 mg/kg (incidens 2,0 %).

I den puljede fase-1 database var de bivirkninger, som blev anset for at være almindelige (≥ 1/100 til < 1/10) eller meget almindelige (≥ 1/10) og hyppigere hos forsøgspersoner, der blev behandlet med sugammadex end i placebogruppen, følgende: dysgeusi (10,1 %), hovedpine (6,7 %), kvalme (5,6 %), urticaria (1,7 %), pruritus (1,7 %), svimmelhed (1,6 %), opkastning (1,2 %) og abdominalsmerter (1,0 %).

Yderligere information om specielle populationer

*Lungepatienter*

Efter markedsføring og i et dedikeret klinisk forsøg hos patienter med lungekomplikationer i anamnesen blev der rapporteret bronkospasmer som en mulig relateret bivirkning.

For alle patienter med lungekomplikationer i anamnesen bør lægen være opmærksom på muligheden for forekomst af bronkospasmer.

*Pædiatrisk population*

I studier med pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år, var sikkerhedsprofilen for sugammadex (op til 4 mg/kg) generelt sammenlignelig med profilen hos voksne.

*Sygeligt overvægtige patienter*

I et dedikeret klinisk studie med sygeligt overvægtige patienter var bivirkningsprofilen generelt sammenlignelig med profilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier (se tabel 2).

*Patienter med alvorlig systemisk sygdom*

I et studie med patienter, der blev vurderet som værende *American Society of Anesthesiologists* (ASA) klasse 3 eller 4 (patienter med alvorlig systemisk sygdom eller patienter med alvorlig systemisk sygdom, som er konstant livstruende), var bivirknings­profilen hos disse ASA klasse 3- eller 4-patienter generelt sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier (se tabel 2). Se pkt. 5.1.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I kliniske studier blev der rapporteret ét tilfælde af utilsigtet overdosering med 40 mg/kg uden signifikante bivirkninger. I et tolerancestudie med mennesker blev sugammadex administreret i doser op til 96 mg/kg. Der blev ikke rapporteret om dosisrelaterede bivirkninger eller alvorlige bivirkninger. Sugammadex kan fjernes ved hæmodialyse ved brug af et højflux-filter, men ikke med et lavflux-filter. Baseret på kliniske studier reduceres sugammadex-koncentrationer i plasma med op til 70 % efter 3‑6 timers dialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, antidoter, ATC-kode: V03AB35.

Virkningsmekanisme

Sugammadex er et modificeret gammacyclodextrin, der er en Selektiv Relaksantia Antidot. Det danner et kompleks med de neuromuskulært blokerende stoffer rocuronium eller vecuronium i plasma og reducerer dermed mængden af neuromuskulært blokerende stoffer, der ellers vil binde til nicotin receptorerne ved den neuromuskulære endeplade. Dette resulterer i en revertering af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium eller vecuronium.

Farmakodynamisk virkning

Sugammadex er blevet administreret med doser fra 0,5 mg/kg til 16 mg/kg i dosis-respons studier af rocuroniuminduceret blokade (0,6; 0,9; 1,0 og 1,2 mg/kg rocuroniumbromid med og uden vedligeholdelsesdoser) og vecuroniuminduceret blokade (0,1 mg/kg vecuroniumbromid med og uden vedligeholdelsesdoser) på forskellige tidspunkter/dybder af blokaden.

Der blev i disse studier set et tydeligt dosis-respons forhold.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sugammadex kan administreres på flere forskellige tidspunkter efter administration af rocuronium eller vecuroniumbromid:

*Rutinemæssig revertering – dyb neuromuskulær blokade*

I et pivotalt studie fik patienter rocuronium- eller vecuroniumgruppen i randomiseret orden. Efter den sidste dosis rocuronium eller vecuronium, ved 1‑2 PTC, blev 4 mg/kg sugammadex eller 70 μg/kg neostigmin administreret i randomiseret orden. Tiden fra begyndelsen af administrationen af sugammadex eller neostigmin til revertering af T4/T1 ratioen til 0,9 var:

**Tabel 3: Tiden (minutter) fra administrering af sugammadex eller neostigmin ved dyb neuromuskulær blokade (1**‑**2 PTC) efter rocuronium eller vecuronium til revertering af T4/T1 ratioen til 0,9**

|  |  |
| --- | --- |
| Neuromuskulær blokker  | Behandlingsregime |
| Sugammadex (4 mg/kg) | Neostigmin (70 μg/kg) |
| Rocuronium NMedian (minutter)Område | 372,71,2‑16,1 | 3749,013,3‑145,7 |
| VecuroniumNMedian (minutter)Område | 473,31,4‑68,4 | 3649,946,0‑312,7 |

*Rutinemæssig revertering – moderat neuromuskulær blokade:*

I et andet pivotalt studie fik patienter rocuronium- eller vecuroniumgruppen i randomiseret orden.

Efter den sidste dosis af rocuronium eller vecuronium, ved genetablering til T2, blev 2 mg/kg sugammadex eller 50 μg/kg neostigmin administreret i randomiseret orden. Tiden fra begyndelsen af administrationen af sugammadex eller neostigmin til revertering af T4/T1-ratioen til 0,9 var:

**Tabel 4: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex eller neostigmin ved genetablering af T2 efter rocuronium eller vecuronium til revertering af T4/T1 ratioen til 0,9**

|  |  |
| --- | --- |
| Neuromuskulær blokker | Behandlingsregime |
| Sugammadex (2 mg/kg) | Neostigmin (50 μg/kg) |
| Rocuronium NMedian (minutter)Område | 481,40,9‑5,4 | 4817,63,7‑1069 |
| VecuroniumNMedian (minutter)Område | 482,11,2‑64,2 | 4518,92,9‑76,2 |

Revertering med sugammadex af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium blev sammenlignet med reverteringen med neostigmin af den neuromuskulære blokade induceret af cisatracurium. Ved genetablering af T2 blev en dosis på 2 mg/kg sugammadex eller 50 μg/kg neostigmin administreret. Sugammadex gav en hurtigere revertering af den neuromuskulære blokade induceret af rocuronium sammenlignet med revertering med neostigmin af den neuromuskulære blokade induceret af cisatracurium:

**Tabel 5: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex eller neostigmin ved genetablering af T2 efter rocuronium eller cisatracurium til revertering af T4/T1 ratioen til 0,9**

|  |  |
| --- | --- |
| Neuromuskulær blokker | Behandlingsregime |
| Rocuronium og sugammadex (2 mg/kg) | Cisatracurium og neostigmin (50 μg/kg) |
|  NMedian (minutter)Område | 341,90,7‑6,4 | 397,24,2‑28,2 |

*For umiddelbar revertering*

Tiden til revertering efter succinylcholininduceret neuromuskulær blokade (1 mg/kg) blev sammenlignet med sugammadex (16 mg/kg, 3 minutter senere) – induceret revertering fra rocuronium induceret neuromuskulær blokade (1,2 mg/kg).

**Tabel 6: Tiden (minutter) fra administration af rocuronium og sugammadex eller succinylcholin ved genetablering af T1 10 %.**

|  |  |
| --- | --- |
| Neuromuskulær blokker | Behandlingsregime |
| Rocuronium og sugammadex (16 mg/kg) | Succinylcholin (1 mg/kg) |
| NMedian (minutter)Område | 554,23,5‑7,7 | 557,13,7‑10,5 |

I en samlet analyse blev følgende reverteringstider for 16 mg/kg sugammadex efter 1,2 mg/kg rocuroniumbromid rapporteret:

**Tabel 7: Tiden (minutter) fra administration af sugammadex 3 minutter efter rocuronium til revertering af T4/T1 ratioen til 0,9, 0,8 eller 0,7**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | T4/T1 til 0,9 | T4/T1 til 0,8 | T4/T1 til 0,7 |
| N | 65 | 65 | 65 |
| Median (minutter) | 1,5 | 1,3 | 1,1 |
| Område | 0,5‑14,3 | 0,5‑6,2 | 0,5‑3,3 |

*Nedsat nyrefunktion*

To åbne studier sammenlignede virkning og sikkerhed af sugammadex hos kirurgiske patienter med og uden svært nedsat nyrefunktion. I et studie blev sugammadex administreret efter rocuroniuminduceret blokade ved 1‑2 PTC’er (4 mg/kg; N=68); i det andet studie blev sugammadex administreret ved tilbagevenden af T2 (2 mg/kg; N=30). Ophævelse af blokaden tog moderat længere tid hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter uden nedsat nyrefunktion. Der blev ikke rapporteret om tilbageværende eller tilbagevendende neuromuskulær blokade hos patienter med svær nedsat nyrefunktion i disse studier.

*Sygeligt overvægtige patienter*

Et studie med 188 patienter, der blev diagnosticeret som værende sygeligt overvægtige, undersøgte tiden til revertering fra rocuronium- eller vecuroniuminduceret moderat eller dyb neuromuskulær blokade. Patienterne fik 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex, afhængigt af blokadeniveau, doseret i henhold til enten faktisk kropsvægt eller ideel kropsvægt (*ideal body weight* (IBW)) i et randomiseret, dobbeltblindet design. I en puljet analyse af blokadedybde og neuromuskulært blokerende stof var mediantiden til revertering til en TOF (*train-of-four)*-ratio ≥ 0,9 hos patienter doseret i henhold til faktisk kropsvægt (1,8 minutter) statistisk signifikant hurtigere (p < 0,0001) sammenlignet med patienter doseret i henhold til ideel kropsvægt (3,3 minutter).

*Pædiatrisk population*

Et studie med 288 patienter i alderen 2 til < 17 år undersøgte sikkerhed og virkning af sugammadex versus neostigmin til revertering af neuromuskulær blokade induceret af rocuronium eller vecuronium. Ophævelsen af moderat blokade til en TOF-ratio på ≥ 0,9 var betydeligt hurtigere i sugammadex 2 mg/kg-gruppen sammenlignet med neostigmingruppen (geometrisk gennemsnit på 1,6 minutter for sugammadex 2 mg/kg og 7,5 minutter for neostigmin, ratio for geometriske gennemsnit 0,22, 95 % CI (0,16; 0,32), (p<0,0001)). Sugammadex 4 mg/kg opnåede revertering fra dyb blokade med et geometrisk gennemsnit på 2,0 minutter, svarende til de resultater der blev observeret hos voksne. Disse virkninger var konsistente for alle undersøgte alderskohorter (2 til < 6; 6 til < 12; 12 til < 17 år) og for både rocuronium og vecuronium. Se pkt. 4.2.

*Patienter med alvorlig systemisk sygdom*

Et studie med 331 patienter, der blev vurderet som værende ASA klasse 3 eller 4, undersøgte forekomsten af behandlingsrelateret arytmi (sinusbradykardi, sinustakykardi eller andre typer hjertearytmi) efter administration af sugammadex.

Hos patienter, der fik sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg eller 16 mg/kg), var forekomsten af behandlingsrelateret arytmi generelt sammenlignelig med neostigmin (50 μg/kg op til en maksimal dosis på 5 mg) + glycopyrrolat (10 μg/kg op til en maksimal dosis på 1 mg). Bivirkningsprofilen hos ASA klasse 3- og 4-patienter var generelt sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne patienter i puljede fase 1- til 3-studier. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet. Se pkt. 4.8.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

De farmakokinetiske parametre for sugammadex var beregnet ud fra den totale sum af non-kompleksbundne og kompleksbundne koncentrationer af sugammadex. Farmakokinetiske parametre som clearance og fordelingsvolumen antages at være de samme for nonkompleksbundet og kompleksbundet sugammadex i bedøvede patienter.

Fordeling

Sugammadex’ observerede *steady-state* fordelingsvolumen er ca. 11‑14 liter hos voksne patienter med normal nyrefunktion (baseret på konventionel, ikke-kompartmentel farmakokinetisk analyse). Hverken sugammadex eller komplekset af sugammadex og rocuronium binder til plasmaproteiner eller erytrocytter, som blev vist *in vitro* med hankønsplasma og fuldblod.

Sugammadex udviser lineær kinetik i dosisintervallet 1 til 16 mg/kg, når det administreres som en i.v.-bolusdosis.

Biotransformation

I prækliniske og kliniske studier er der ikke set sugammadex metabolitter, og der blev kun set renal udskillelse af det uomdannede produkt som eliminationsvej.

Elimination

Hos voksne narkosepatienter med normal nyrefunktion er sugammadex’ eliminations-halveringstid (t1/2) omkring 2 timer, og den estimerede plasma-clearance er omkring 88 ml/min. Et massebalancestudie viste at > 90 % af dosis blev udskilt inden for 24 timer. 96 % af dosis blev udskilt i urinen, hvoraf 95 % var uomdannet sugammadex. Udskillelsen via fæces eller udåndet luft var mindre end 0,02 % af dosis. Administration af sugammadex til raske frivillige relsulterede i en øget renal elimination af rocuroniumkomplekset.

Specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion og alder*

I et farmakokinetisk studie, der sammenlignede patienter med svært nedsat nyrefunktion med patienter med normal nyrefunktion, var sugammadex-niveauerne i plasma ens i den første time efter dosering, og derefter faldt niveauerne hurtigst i kontrolgruppen. Den totale eksponering for sugammadex blev forlænget, hvilket medførte 17 gange højere eksponering hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Lave koncentrationer af sugammadex er sporbare i mindst 48 timer efter dosering hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

I et andet studie, der sammenlignede forsøgspersoner med moderat eller svært nedsat nyrefunktion med forsøgspersoner med normal nyrefunktion, faldt sugammadex’ clearance progressivt, og t1/2 blev forlænget gradvist med aftagende nyrefunktion. Eksponeringen var henholdsvis 2 og 5 gange højere hos forsøgspersoner med moderat og svært nedsat nyrefunktion. Koncentrationer af sugammadex var ikke længere detekterbare 7 dage efter dosering hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion.

**Tabel 8: En oversigt over de farmakokinetiske (PK) parametre for sugammadex, stratificeret ud fra alder og nyrefunktion, er vist nedenfor:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Udvalgte patientkarakteristika** | **Gennemsnitlige forventede PK-parametre (CV\* %)** |
| DemografiAlderKropsvægt | NyrefunktionCreatinin-clearance(ml/min) | Clearance(ml/min) | Fordelingsvolumen ved *steady state* (liter) | Eliminations-halveringstid (timer) |
| Voksen | Normal |  | 100 | 84 (24) | 13 | 2 (22) |
| 40 år75 kg | Nedsat | LetModeratSvært | 503010 | 47 (25)28 (24)8 (25) | 141415 | 4 (22)7 (23)24 (25) |
| Ældre | Normal |  | 80 | 70 (24) | 13 | 3 (21) |
| 75 år75 kg | Nedsat | LetModeratSvært | 503010 | 46 (25)28 (25)8 (25) | 141415 | 4 (23)7 (23)24 (24) |
| Unge | Normal |  | 95 | 72 (25) | 10 | 2 (21) |
| 15 år56 kg | Nedsat | LetModeratSvært | 482910 | 40 (24)24 (24)7 (25) | 111111 | 4 (23)6 (24)22 (25) |
| Mellem barndom og teenagealder | Normal |  | 60 | 40 (24) | 5 | 2 (22) |
| 9 år29 kg | Nedsat | LetModeratSvært | 30186 | 21 (24)12 (25)3 (26) | 666 | 4 (22)7 (24)25 (25) |
| Tidlig barndom | Normal |  | 39 | 24 (25) | 3 | 2 (22) |
| 4 år16 kg | Nedsat | LetModeratSvært | 19124 | 11 (25)6 (25)2 (25) | 333 | 4 (23)7 (24)28 (26) |

\*CV=variationskoefficient

Køn

Der er ikke set nogen kønsforskelle.

Race

Der er ikke set nogen klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre i et studie med raske japanske og kaukasiske patienter. Begrænsede data indikerer ikke forskelle i farmakokinetiske parametre hos sorte eller afroamerikanere.

Kropsvægt

Populationsfarmakokinetisk analyse hos voksne og ældre patienter viste ikke klinisk relevante forhold af clearance og fordelingsvolumen med kropsvægten.

Overvægt

I et klinisk studie med sygeligt overvægtige patienter blev sugammadex 2 mg/kg og 4 mg/kg doseret i henhold til faktisk kropsvægt (n=76) eller ideel kropsvægt (n=74). Eksponeringen for sugammadex steg på en dosisafhængig, lineær måde efter administration i henhold til faktisk kropsvægt eller ideel kropsvægt. Der blev ikke set klinisk relevante forskelle i farmakokinetiske parametre mellem sygeligt overvægtige patienter og befolkningen generelt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet, lokal tolerance eller kompatibilitet med blod.

Sugammadex elimineres hurtigt hos diverse arter i prækliniske studier, selvom retention af sugammadex blev observeret i knogler og tænder hos unge rotter. Non-kliniske studier med unge voksne og fuldt udviklede rotter har vist, at sugammadex ikke påvirker tandfarve eller knoglekvalitet, knoglestruktur eller knoglemetabolisme negativt. Sugammadex har ingen effekt på heling af frakturer og remodellering af knoglevæv.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saltsyre (til pH justering) og/eller natriumhydroxid (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Fysisk uforligelighed er rapporteret med verapamil, ondansetron og ranitidin.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning og fortynding er der vist kemisk og fysisk stabilitet i brug op til

48 timer ved 2 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortyndede produkt anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -forhold før brug af produktet brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen er fortaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml eller 5 ml opløsning i et hætteglas af glas med en gummiprop af brombutylgummi med aluminiumsforsegling og et *flip-off*-låg af plastik.

Pakningsstørrelser

10 hætteglas med 2 ml og 10 hætteglas med 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Sugammadex "Aspen" kan injiceres i intravenøse infusionsslanger med følgende infusionsvæsker: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), glucose 50 mg/ml (5 %); natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glucose 25 mg/ml (2,5 %); Ringer-lactat; Ringer og glucose 50 mg/ml (5 %) i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %).

Infusionsslangen skal skylles grundigt (f.eks. med 0,9 % natriumchlorid) mellem administration af Sugammadex "Aspen" og andre lægemidler.

Brug i den pædiatriske population

Til pædiatriske patienter kan Sugammadex "Aspen" fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til en koncentration på 10 mg/ml (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aspen Pharma Trading Limited

3016 Lake Drive,

Citywest Business Campus

Dublin 24, Irland

**Repræsentant**

Aspen Nordic

Filial af Aspen Pharma Ireland Limited

Borupvang 3

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67655

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-