

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sugammadex Aguettant 10 mg/ml injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

Sugammadex Aguettant 50 mg/ml injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sugammadex Aguettant 10 mg/ml

10 ml:n esitötetty ruisku sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 100 mg:aa sugammadeksiä.
1 ml injektionestettä, liuos, sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 10 mg:aa sugammadeksiä.

Sugammadex Aguettant 50 mg/ml

5 ml:n esitötetty ruisku sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 250 mg:aa sugammadeksiä.
1 ml injektionestettä, liuos, sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 50 mg:aa sugammadeksiä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Sugammadex Aguettant 10 mg/ml

Sisältää 42,6 mg/ml natriumia 10 ml:n esitötettyä ruiskua kohden (ks. kohta 4.4).

Sugammadex Aguettant 50 mg/ml

Sisältää 30,8 mg/ml natriumia 5 ml:n esitötettyä ruiskua kohden (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas väritön tai hieman kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 7,0–8,0.

Osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sugammadex Aguettant on tarkoitettu rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoaminen aikuisilla.

Lapsipotilaat: 2–17-vuotiaille lapsille ja nuorille Sugammadex Aguettant -valmistetta suositellaan ainoastaan rokuronilla aiheutetun salpauksen tavalliseen kumoamiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sugammadeksiä tulee annostella ainoastaan anestesia lääkäriin toimesta tai anestesia lääkäriin valvonnassa. Hermo-lihasliitoksen asianmukaisen seurantamenetelmän käyttöä suositellaan hermo-lihassalpauksesta palautumisen seuraamiseen (ks. kohta 4.4).

Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta. Suositeltu annos ei riipu annetusta anestesiasta.

Sugammadexia voi käyttää rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta eriasteisesti salpaavan vaikutuksen kumoamiseen.

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Esitötetty ruisku 10 mg/ml sopii paremmin käytettäväksi lapsilla ja alle 50 kg painavilla aikuisilla. Jos tarvitaan suurempia annoksia tai paino on yli 50 kg, saatavana on muita pakkauskokoja tai formulaatioita.

Aikuiset

Tavallinen kumoaminen

Sugammadexiannosta 4 mg/kg suositellaan, jos rokuronin tai vekuronin salpausvaikutuksesta toipuminen on saavuttanut vähintään post-tetanic-count-lukeman (PTC) 1-2. Ajan mediaani T_4/T_1 -suhteen palautumiseen arvoon 0,9 on noin 3 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Sugammadexiannosta 2 mg/kg suositellaan, jos spontaania palautumista on tapahtunut vähintään T_2 -supistusvasteen palautumiseen asti rokuronin tai vekuronin salpausvaikutuksen jälkeen. Ajan mediaani T_4/T_1 -suhteen palautumisessa arvoon 0,9 on noin 2 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Kun vaikutuksen tavalliseen kumoamiseen käytetään suositeltuja annoksia, ajan mediaani T_4/T_1 -suhteen palautumisessa arvoon 0,9 on rokuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen yhteydessä hieman lyhyempi kuin vekuronin käytön yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Rokuronin salpausvaikutuksen välitön kumoaminen

Jos kliininen tila edellyttää rokuronin annon jälkeen sen vaikutuksen välitöntä kumoamista, suositellaan sugammadexiannosta 16 mg/kg. Kun boluksena annetun rokuronibromidiannoksen 1,2 mg/kg jälkeen annetaan 3 minuuttia myöhemmin 16 mg/kg sugammadexia, ajan mediaanin T_4/T_1 -suhteen palautumisessa arvoon 0,9 voidaan odottaa olevan noin 1,5 minuuttia (ks. kohta 5.1). Suositusten antamiseen vekuronin salpausvaikutuksen kumoamiseksi välittömästi sugammadexin avulla ei ole tietoa.

Sugammadexiannoksen antaminen uudelleen

Jos hermo-lihassalpaus ilmaantuu leikkauksen jälkeen poikkeuksellisesti uudelleen (ks. kohta 4.4) ensimmäisen 2 mg/kg tai 4 mg/kg sugammadexiannoksen jälkeen, suositellaan antamaan uusi 4 mg/kg sugammadexiannos.

Potilaan tilaa on seurattava tarkoin toisen sugammadexiannoksen jälkeen, jotta varmistetaan hermo-lihasliitoksen toiminnan palautuminen.

Rokuronin tai vekuronin antaminen uudelleen sugammadexin jälkeen

Odotusajat ennen rokuronin tai vekuronin antamista uudelleen, kun vaikutus on kumottu sugammadexilla, katso kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (2–17-vuotiaat)

Tavallinen kumoaminen:

Sugammadexiannosta 4 mg/kg suositellaan rokuronin salpausvaikutuksen kumoamiseen, jos toipuminen on saavuttanut vähintään PTC-lukeman 1–2.

Annosta 2 mg/kg suositellaan rokuronin salpausvaikutuksen kumoamiseen T_2 -supistusvasteen palaututtua (ks. kohta 5.1).

Välitön kumoaminen:

Välitöntä kumoamista ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

Täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväisikäiset:

Kokemusta sugammadeksin käytöstä imeväisikäisillä (30 päivän - alle 2 vuoden ikäisillä) on vähän eikä käyttöä täysiaikaisilla vastasyntyneillä (alle 30 päivän ikäisillä) ole tutkittu. Sugammadeksin käyttöä täysiaikaisten vastasyntyneiden ja imeväisikäisten hoitoon ei siksi suositella ennen kuin siitä saadaan lisää tietoa.

Lisätiedot erityisryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta:

Sugammadeksin antamista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) myöskään dialyysihoitoa tarvitseville potilaille, ei suositella (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyistä tutkimuksista ei ole saatu riittävästi turvallisuustietoja tukemaan sugammadeksin käyttöä tässä potilasryhmässä (ks. myös kohta 5.1).

Lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 , mutta < 80 ml/min): suositusannos on sama kuin muille aikuisille, joilla on normaali munuaistoiminta.

Iäkkäät potilaat:

Kun sugammadeksiä annettiin T2-supistusvasteen palaututtua rokuronin salpausvaikutuksen jälkeen, ajan mediaani T4/T1-suhteen palautumisessa arvoon 0,9 oli aikuisilla (18-64-vuotiailla) 2,2 minuuttia, iäkkäillä aikuisilla (65-74-vuotiailla) 2,6 minuuttia ja hyvin iäkkäillä aikuisilla (75-vuotiailla ja vanhemmilla) 3,6 minuuttia. Vaikka palautumisaika oli iäkkäillä usein pidempi, samaa annossuosituksena kuin muille aikuisille voidaan noudattaa (ks. kohta 4.4).

Lihavat potilaat:

Lihavien potilaiden, sairaalloisen lihavat potilaat (painoindeksi ≥ 40 kg/m²) mukaan lukien, sugammadeksiannos perustuu todelliseen painoon. Suositusannos on sama kuin muille aikuisille.

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tai kun vajaatoimintaan liittyy koagulopatia (ks. kohta 4.4).

Lievä ja kohtalainen maksan vajaatoiminta: koska sugammadeksi erittyy pääasiassa munuaisten kautta, annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Sugammadex Aguetant on käyttövalmis liuos esitäytetyssä ruiskussa.

Sugammadeksi annetaan laskimoon boluksena annettavana kertainjektiona. Bolusinjektio annetaan nopeasti, 10 sekunnin kuluessa potilaalla jo olevaan laskimoinfuusiolinjaan.

Sugammadeksiä on annettu kliinisissä tutkimuksissa vain boluksena annettavana kertainjektiona.

Ruisku on kertakäyttöinen, ja se on hävitettävä käytön jälkeen jäljellä olevan liuoksen määrästä riippumatta.

Lisäohjeet: ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Normaalin anestesianjälkeisen käytännön mukaisesti potilaan tilan seuraamista heti leikkauksen jälkeen suositellaan odottamattomien tapahtumien, kuten hermo-lihassalpausten uusiutumisen, varalta.

Hengitystoimintojen seuranta palautumisen aikana:

Potilaan hengityksen tukeminen ventilaation avulla on välttämätöntä, kunnes potilaan spontaani hengitys palautuu hermo-lihassalpausten kumoamisen jälkeen. Vaikka hermo-lihassalpaus kumoutuu täysin, muut leikkauksen aikana ja sen jälkeen käytettävät lääkevalmisteet saattavat lamata hengitysfunktiota ja hengityksen tukeminen ventilaation avulla saattaa siksi olla edelleen tarpeen. Jos hermo-lihassalpaus uusiutuu ekstubaation jälkeen, riittävä ventilaatio on varmistettava potilaalle.

Hermo-lihassalpausten uusiutuminen:

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin 0,20 prosentin esiintyvyys hermo-lihassalpausten uusiutumiselle, kun potilaita hoidettiin rokuronilla tai vekuronilla, ja kun sugammadeksiä annettiin suositellulla hermo-lihassalpausten syvyyden mukaisella annostuksella. Havainto perustui hermo-lihasliitoksen seurantaan tai kliinisiin merkkeihin. Suositeltuja annoksia pienempien annosten käyttö voi johtaa hermo-lihassalpausten uusiutumiseen ensimmäisen kumoamisen jälkeen, eikä sitä suositella (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Vaikutus hemostaasiin:

Vapaaehtoisilla suoritetussa tutkimuksessa sugammadeksiannokset 4 mg/kg ja 16 mg/kg johtivat aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) maksimaaliseen keskimääräiseen pidentymiseen 17 prosentilla ja 22 prosentilla sekä protrombiiniajan INR-arvon [PT(INR); international normalized ratio] maksimaaliseen keskimääräiseen pidentymiseen 11 prosentilla ja 22 prosentilla. Nämä vähäiset keskimääräiset aPTT:n ja PT(INR):n pidentymiset olivat lyhytkestoisia (≤ 30 minuuttia). Kliinisen tietokannan (N=3519) ja tutkimuksen, johon osallistui 1184 lonkkamurtuman/suuren tekonivelleikkauksen läpikäyneitä potilaita, perusteella sugammadeksilla (4 mg/kg) yksin tai yhdessä antikoagulanttien kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta peri- tai postoperatiivisten vuotokomplikaatioiden esiintyvyyteen.

In vitro tutkimuksissa havaittiin farmakodynaaminen yhteisvaikutus (aPTT:n ja PT:n pidentyminen) K-vitamiiniagonistien, fraktioimattoman hepariinin, pienimolekyylisten hepariinijohdannaisien, rivaroksabaanin ja dabigatranin kanssa. Jos potilas saa rutiinomaisesti veren hyytymistä estävää estolääkitystä postoperatiivisesti, tämä farmakodynaaminen yhteisvaikutus ei ole kliinisesti merkityksellinen. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa sugammadeksihoitoa potilaalle, joka saa veren hyytymistä estävää lääkitystä jo olemassa olevan tai toisen samanaikaisen sairauden hoitoon.

Kohonnutta verenvuodon riskiä ei voida sulkea pois seuraavilla potilailla:

- joilla on perinnöllisiä K-vitamiiniriippuvien hyytymistekijöiden puutoksia
- joilla tiedetään olevan veren hyytymismekanismiin häiriöitä (koagulopatioita)
- jotka käyttävät kumariinijohdannaisia ja INR on yli 3,5
- jotka käyttävät antikoagulantteja ja saavat sugammadeksiannoksen 16 mg/kg.

Mikäli sugammadeksin antamiselle näille potilaille on lääketieteellinen syy, anestesiologin täytyy päättää ylittävätkö hyödyt mahdollisten vuotokomplikaatioiden riskit huomioiden potilaan verenvuotokohtausten historian ja suunnitellun leikkauksen tyyppiin. Mikäli sugammadeksiä annetaan näille potilaille, suositellaan seuraamaan hemostaasi- ja koagulaatioparametreja.

Odotusajat ennen hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen antamista uudelleen, kun vaikutus on kumottu sugammadeksilla:

Taulukko 1: Rokuronin tai vekuronin antaminen uudelleen salpauksen tavallisen kumoamisen jälkeen (korkeintaan 4 mg/kg sugammadeksia):

| Odotusaika vähintään | Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine ja annettava annos |
|-----------------------------|--|
| 5 minuuttia | 1,2 mg/kg rokuronin |
| 4 tuntia | 0,6 mg/kg rokuronin tai 0,1 mg/kg vekuronin |

Hermostalpausten alkaminen saattaa viivästyä alkaen vasta jopa noin 4 minuutin kuluttua, ja hermostalpausten kesto saattaa lyhentyä jopa noin 15 minuuttiin, kun annetaan uudelleen rokuroninannos 1,2 mg/kg 30 minuutin kuluessa sugammadeksin annosta.

Farmakokineettiseen malliin perustuen suositellun odotusajan tulee olla 24 tuntia ennen rokuronin (0,6 mg/kg) tai vekuronin (0,1 mg/kg) uudelleen antamista potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos lyhyempi odotusaika on tarpeen, uuteen hermostalpaukseen tulee käyttää rokuroninannosta 1,2 mg/kg.

Rokuronin tai vekuronin antaminen uudelleen salpauksen välittömän kumoamisen jälkeen (16 mg/kg sugammadeksia):

Hyvin harvoissa tapauksissa, joissa uudelleen annostelua voidaan tarvita, suositellaan 24 tunnin odotusaikaa.

Jos hermostalpausta tarvitaan ennen kuin suositeltu odotusaika on kulunut, on käytettävä **muuta kuin steroidaalista hermostalpauksen salpaajaa**. Depolarisoivan hermostalpausten salpaavan lääkeaineen vaikutus saattaa alkaa odotettua hitaammin, koska suureen osaan postjunktioalisista nikotiinireseptoreista voi vielä olla kiinnittyneenä hermostalpausten salpaava aine.

Munuaisten vajaatoiminta:

Sugammadeksin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien dialyysihoitoa vaativat potilaat (ks. kohta 5.1).

Kevyt anestesia:

Kun hermostalpaus kumottiin kliinisissä tutkimuksissa tarkoituksellisesti kesken anestesian, toisinaan havaittiin merkkejä anestesian kevenemisestä (liikehtimistä, yskimistä, kasvojen liikkeitä ja hengityspotken imemistä).

Jos hermostalpaus kumotaan anestesiaa jatkettaessa, anesteetteja ja/tai opioideja on annettava lisäannos kliinisen tilan mukaisesti.

Kliinisin oirein ilmenevä bradykardia:

Harvoissa tapauksissa kliinisin oirein ilmenevää bradykardiaa on havaittu joitakin minutteja sen jälkeen kun sugammadeksia on annettu hermostalpausten salpaavan vaikutuksen kumoamiseen. Bradykardia voi joskus johtaa sydämenpysähdykseen. (Katso kohta 4.8) Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hemodynaamisten muutosten varalta hermostalpausten salpaavan vaikutuksen kumoamisen ajan ja sen jälkeen. Antikolinergisia aineita kuten atropiinia on annettava jos kliinisesti merkittävää bradykardiaa havaitaan.

Maksan vajaatoiminta:

Sugammadeksi ei metaboloitu eikä erity maksan kautta. Sen vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin keskittyneitä tutkimuksia ei ole tehty. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta. Mikäli maksan vajaatoimintaan liittyy koagulopatia, katso tiedot kohdasta Vaikutus hemostaasiin.

Käyttö tehohoitoyksikössä:

Sugammadexin käyttöä ei ole tutkittu rokuronia tai vekuronia tehohoitoyksikössä saavilla potilailla.

Muiden hermo-lihassalpaajien kuin rokuronin tai vekuronin vaikutuksen kumoaminen:

Sugammadexia ei saa käyttää muiden kuin steroidirakenteisten hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden, kuten suksinyylikoliinin tai bentsyyli-isokinoliiniyhdisteiden, salpausvaikutuksen kumoamiseen.

Sugammadexia ei saa käyttää muiden steroidirakenteisten hermo-lihasliitoksen salpaajien kuin rokuronin tai vekuronin salpausvaikutuksen kumoamiseen, koska tehoa ja turvallisuutta tällaisissa tilanteissa ei ole tutkittu. Pankuronin salpausvaikutuksen kumoamisesta on jonkin verran tietoa, mutta sugammadexin käyttöä pankuronin aiheuttaman hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoamisessa suositellaan välttämään.

Palautumisen viivästyminen:

Verenkierron hidastumiseen liittyviin sairauksiin, kuten sydän- ja verisuonisairauksiin, ikään (ks. kohdasta 4.2 iäkkäiden palautumisaika) tai turvotusta aiheuttaviin tiloihin (esim. vaikea maksan vajaatoiminta), saattaa liittyä palautumisen hidastumista.

Lääkeaineilyherkkyysoireet:

Lääkärin on oltava valmistautunut lääkeaineilyherkkyysoireiden mahdollisuuteen (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot) ja huomioitava tarvittavat varotoimet (ks. kohta 4.8).

Natrium:

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 42,6 mg natriumia yhtä 10 ml:n esitäytettyä ruiskua kohden, mikä vastaa 2,1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Sugammadex Aguetant 50 mg/ml

Tämä lääkevalmiste sisältää 30,8 mg natriumia yhtä 5 ml:n esitäytettyä ruiskua kohden, mikä vastaa 1,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän kohdan sisältämät tiedot perustuvat sugammadexin ja muiden lääkevalmisteiden välisen sitoutumisen affiniteettiin, ei-kliniisiin kokeisiin, klinisiin tutkimuksiin ja simulaatioihin, joissa käytetyissä malleissa huomioitiin hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden farmakodynaamiset vaikutukset sekä hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden ja sugammadexin väliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset. Näiden tutkimustulosten perusteella kliinisesti merkittäviä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei odoteta seuraavia lukuun ottamatta:

Toremifeenin ja fusidiinihapon käytön yhteydessä lääkeaineen syrjäytymiseen johtavia yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois (kliinisesti merkittäviä sitoutumisesta johtuvia yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän).

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä kliinisesti merkittäviä vaikutusta heikentäviä (sitoutumisesta johtuvia) yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois (lääkeaineen syrjäytymiseen johtavia haittavaikutuksia ei odoteta esiintyvän).

Sugammadexin tehoon mahdollisesti vaikuttavat yhteisvaikutukset (syrjäytymisestä johtuvat):

Tiettyjen lääkevalmisteiden antaminen sugammadexin jälkeen saattaa ainakin teoriassa syrjäyttää rokuronin tai vekuronin sugammadexista. Sen seurauksena saatetaan havaita hermo-lihassalpauksen uusiutuminen. Tällaisessa tilanteessa potilaan hengitystä on avustettava ventilaatiolla. Lääkeaineen syrjäytymiseen johtaneen lääkevalmisteen anto on lopetettava, jos sitä on annettu infuusiona. Jos

mahdolliset lääkeaineen syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutustilanteet ovat ennakoitavissa, potilaalle ilmaantuvia merkkejä hermo-lihassalpauksen uusiutumisesta on seurattava tarkoin (noin 15 minuutin ajan), kun toista lääkevalmistetta on annettu parenteraalisesti seitsemän ja puolen tunnin kuluessa sugammadeksin annon jälkeen.

Toremifeeni:

Käytettäessä toremifeenia, jolla on suhteellisen suuri sitoutumisaffiniteetti sugammadeksiin ja jonka pitoisuus plasmassa voi olla suhteellisen suuri, vekuronin tai rokuronin syrjäytymistä sugammadeksimolekyylistä saattaa tapahtua. Lääkärin on huomioitava, että T4/T1-suhteen palautuminen arvoon 0,9 saattaa sen vuoksi hidastua potilailla, jotka ovat saaneet toremifeenia leikkauspäivänä.

Laskimoon annettu fusidiinihappo:

Fusidiinihapon käyttö ennen leikkausta saattaa johtaa hidastumiseen T4/T1-suhteen palautumisessa arvoon 0,9. Leikkauksen jälkeen hermolihassalpauksen uusiutuminen ei ole odotettavissa, sillä fusidiinihapon infuusio kestää useita tunteja ja pitoisuudet veressä kumuloituvat 2-3 päivän ajan. Sugammadeksiannoksen antaminen uudelleen, ks. kohta 4.2.

Muiden lääkevalmisteiden tehoon mahdollisesti vaikuttavat yhteisvaikutukset (vaikutusta heikentävät):

Tiettyjen lääkevalmisteiden vaikutus voi heiketä, kun plasman (vapaa) pitoisuus pienenee sugammadeksin annon vuoksi. Jos tällainen tilanne havaitaan, lääkärinä kehoitetaan harkitsemaan tilanteen mukaan lääkevalmisteen antamista uudelleen, terapeuttisesti samanlaisen (mieluiten eri kemialliseen luokkaan kuuluvan) lääkevalmisteen antamista ja/tai muun kuin lääkehoidon käyttämistä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet:

Sugammadeksiannoksen 4 mg/kg ja progestiinin yhteisvaikutuksen ennakoitiin johtavan progestiiniaktiivisuuden pienentämiseen (34 % AUC-arvosta) vastaavassa määrin kuin silloin, jos päivittäisen ehkäisytablettiannoksen ottaminen tapahtuu 12 tuntia myöhässä, mikä saattaa johtaa **ehkäisytehon** heikkenemiseen. Estrogeenien yhteydessä tämän vaikutuksen odotetaan olevan heikompi. Sen vuoksi sugammadeksiannoksen antamisen boluksena katsotaan vastaavan ehkäisytablettien yhden päiväannoksen ottamista jättämistä (yhdistelmävalmisteen tai pelkkää progestiinia sisältävän). Jos sugammadeksiä annetaan samana päivänä kuin ehkäisytabletteja otetaan, katso ehkäisytablettien pakkausselosteesta annetut ohjeet annoksen ottamista jättämiseen liittyvistä tarvittavista toimenpiteistä. Käytettäessä **muuta kuin suun kautta otettavia** hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, potilaan on käytettävä lisäksi muuta kuin hormonaalista ehkäisy menetelmää seuraavien seitsemän päivän ajan ja katsottava kyseisen valmisteen pakkausselosteesta annetut ohjeet.

Rokuronin tai vekuronin jäännösvaikutuksesta aiheutuvat yhteisvaikutukset:

Kun leikkauksen jälkeen annetaan hermo-lihassalpausta voimistavia lääkevalmisteita, hermo-lihassalpauksen uusiutumisen mahdollisuuteen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Katso rokuronin tai vekuronin pakkausselosteesta luettelo hermo-lihassalpausta voimistavista lääkevalmisteista. Jos hermo-lihassalpauksen havaitaan uusiutuvan, potilaan tila saattaa edellyttää hengityksen tukemista ventilaation avulla ja sugammadeksiannoksen antamista uudelleen (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

Sugammadeksi ei yleisesti ottaen vaikuta laboratoriotutkimuksiin mahdollisesti seerumin progesteronimääritystä lukuun ottamatta. Vaikutus tähän testiin havaittiin sugammadeksin plasmakonsentraatioilla 100 mikrog/ml (plasman huippupitoisuus 8 mg/kg bolusinjektion jälkeen).

Vapaaehtoisilla suoritetussa tutkimuksessa sugammadeksiannokset 4 mg/kg ja 16 mg/kg johtivat aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT) maksimaaliseen keskimääräiseen pidentymiseen 17 prosentilla ja 22 prosentilla sekä protrombiiniajan (PT)[INR] maksimaaliseen keskimääräiseen pidentymiseen 11 prosentilla ja 22 prosentilla. Nämä vähäiset keskimääräiset aPTT:n ja PT(INR):n pidentymiset olivat lyhytkestoisia (≤ 30 minuuttia).

In vitro tutkimuksissa havaittiin farmakodynaaminen yhteisvaikutus (aPTT:n ja PT:n pidentyminen) K-vitamiiniantagonistien, fraktioimattoman hepariinin, pienimolekyylisten hepariinijohdannaisien, rivaroksabaanin ja dabigatraanin kanssa (ks. kohta 4.4)

Pediatriset potilaat

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut aikuisilla esiintyvät yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava myös lapsipotilaiden yhteydessä.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Sugammadexin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sugammadexi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa sugammadexin on havaittu erittyvän maitoon. Syklodekstriinit imeytyvät yleensä heikosti suun kautta eikä imettävälle lapselle odoteta aiheutuvan vaikutuksia, jos imettävä äiti on saanut kerta-annoksen. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sugammadexihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sugammadexin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Hedelmällisyyttä arvioivissa eläinkokeissa ei ole esiintynyt haitallisia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sugammadex Aguetant -valmisteella ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sugammadexia annetaan leikkauspotilaille yhtäaikaan hermolihaskuitosta salpaavien lääkeaineiden ja anesteettien kanssa. Siitä syystä haittavaikutusten syysuhdetta on vaikea arvioida.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia leikkauspotilailla olivat yskä, anestesiaan liittyvä hengitysteiden komplikaatio, anestesian komplikaatiot, toimenpiteeseen liittyvä hypotensio ja toimenpiteeseen liittyvä komplikaatio (Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Taulukko 2: Luettelo haittavaikutuksista

Sugammadexin turvallisuutta on arvioitu 3519 henkilöä käsittävän yhdistetyn vaiheen I-III turvallisuustietokannan perusteella. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa potilaat saivat anesteetteja ja/tai hermo-lihaskuitosta salpaavia lääkeaineita (1078 henkilöä altistui sugammadexille, 544 altistui lumelääkkeelle):

[Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)]

| Elinjärjestelmä | Esiintyvyys | Haittavaikutus (Suositeltava termi) |
|---|-------------------|---|
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Lääkeaineyleherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4) |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yleinen | Yskä |
| Vammat ja myrkytykset | Yleinen | Anestesiaan liittyvä hengitysteiden komplikaatio Anestesian komplikaatio (ks. kohta 4.4) Toimenpiteeseen liittyvä hypotensio Toimenpiteeseen liittyvä komplikaatio |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkeaineyleherkkyysreaktiot

Muutamilla potilailla ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä on esiintynyt yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia (vapaaehtoisia koskevat tiedot, ks. alla kohta Tietoa terveistä vapaaehtoisista). Leikkauspotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa näitä reaktioita raportoitiin melko harvoin ja markkinoillaolon aikaisessa seurannassa niiden esiintymistiheys on tuntematon. Nämä reaktiot vaihtelivat yksittäisistä ihoreaktioista vakaviin systeemisiin reaktioihin (esim. anafylaksia, anafylaktinen sokki) ja niitä on esiintynyt potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet sugammadeksia. Näihin reaktioihin liittyviä oireita ovat: punoitus, urtikaria, punoittava ihottuma, (vaikea) hypotensio, takykardia, kielen turvotus, nielun turvotus, bronkospasmi ja keuhkojen ahtaumat. Vaikeat yliherkkyysreaktiot voivat olla kuolemaan johtavia.

Anestesiaan liittyvä hengitysteiden komplikaatio

Anestesiaan liittyviä hengitysteiden komplikaatioita olivat hengityspotkea vasten yökkäily, yskiminen, lievä yökkäily, heräämisreaktio leikkauksen aikana, yskiminen anestesiassa tehtävän toimenpiteen tai leikkauksen aikana tai anestesiatoimenpiteeseen liittyvä potilaan spontaani hengitysliike.

Anestesian komplikaatiot:

Anestesian komplikaatioita, jotka viittaavat hermo-lihasliitoksen toiminnan palautumiseen, ovat raajojen tai kehon liikkeet tai yskiminen anestesiassa tehtävän toimenpiteen tai leikkauksen aikana, kasvojen liikkeet tai hengityspotken imeminen. Ks. kohta 4.4 kevyt anestesia.

Toimenpiteeseen liittyvä komplikaatio:

Toimenpiteeseen liittyviä komplikaatioita olivat yskiminen, takykardia, bradykardia, liikehdintä ja sydämen sykkeen kohoaminen.

Kliinisin oirein ilmenevä bradykardia:

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu yksittäisiä tapauksia kliinisin oirein ilmenevästä bradykardiasta ja bradykardiasta, johon on liittynyt sydämenpysähdys, joitakin minutteja sugammadeksin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hermoston lihassalpausten uusiutuminen:

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin 0,20 prosentin esiintyvyys hermoston lihassalpausten uusiutumiselle, kun potilaita hoidettiin rokuronilla tai vekuronilla, ja kun sugammadeksia annettiin hermo-

lihassalpauksen syvyyden mukaisella annostuksella (N=2022). Havainto perustui hermo-lihasliitoksen seurantaan tai kliinisiin merkkeihin (ks. kohta 4.4).

Tietoa terveistä vapaaehtoisista:

Lääkeaineyliherkkyyksiä tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat jopa kolme annosta lumelääkettä (n=76), sugammadeksiä 4 mg/kg (n=151) tai sugammadeksiä 16 mg/kg (n=148). Sokkoutettu komitea vahvisti epäillyt yliherkkyytapaukset. Vahvistettujen yliherkkyyksien esiintymistiheys oli lumelääkeryhmässä 1,3 %, 4 mg/kg sugammadeksiä saaneilla 6,6 % ja 16 mg/kg sugammadeksiä saaneilla 9,5 %. Lumelääkettä tai 4 mg/kg sugammadeksiä saaneilla ei raportoitu anafylaksiaa. Yksittäinen vahvistettu anafylaksiatapaus raportoitiin ensimmäisen 16 mg/kg sugammadeksiannoksen jälkeen (esiintyvyys 0,7 %). Ei ollut merkkejä, että yliherkkyyden esiintyvyys tai vaikeusaste lisääntyisi sugammadeksin toistuvan annon yhteydessä. Aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa oli samankaltainen asetelma, oli kolme vahvistettua anafylaksiatapausta, kaikki 16 mg/kg sugammadeksiannoksen jälkeen (esiintyvyys 2,0 %).

Yhdistetyssä vaiheen 1 tietokannassa yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) ja useammin sugammadeksiä saaneilla kuin lumelääkeryhmässä esiintyviä haittavaikutuksia ovat dysgeusia (10,1 %), päänsärky (6,7 %), pahoinvointi (5,6 %), nokkosihottuma (1,7 %), kutina (1,7 %), heitehuimaus (1,6 %), oksentelu (1,2 %) ja vatsakipu (1,0 %).

Lisätietoja erityisistä potilasryhmistä

Keuhkosairauksia sairastavat:

Markkinoille tulon jälkeen saaduissa tiedoissa ja yhdessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli aiemmin esiintynyt keuhkokomplikaatioita, ilmoitettiin bronkospasmeja valmisteeseen mahdollisesti liittyvänä haittavaikutuksena. Lääkärin on oltava tietoinen bronkospasmiensa ilmaantumisen mahdollisuudesta, kuten hoidettaessa kaikkia potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt keuhkokomplikaatioita.

Pediatriset potilaat

2–17-vuotiailla lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa sugammadeksin (enintään 4 mg/kg) turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla havaittu profiili.

Sairaalloisen lihavat potilaat

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, johon otettiin vain sairaalloisen lihavia potilaita, turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla potilailla yhdistetyissä vaiheiden 1–3 tutkimuksissa (ks. taulukko 2).

Potilaat, joilla on vakava yleissairaus

Tutkimuksessa, jossa potilaat oli määritelty American Society of Anesthesiologists (ASA)-luokituksen mukaisesti luokkiin 3 tai 4 (potilaat, joilla on vakava tai vakava ja henkeä uhkaava yleissairaus), luokkien 3 ja 4 potilaiden haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla potilailla yhdistetyissä vaiheiden 1–3 tutkimuksissa (ks. taulukko 2). Ks. kohta 5.1.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yksi annoksella 40 mg/kg vahingossa tapahtunut yliannostus, josta ei aiheutunut merkittäviä haittavaikutuksia. Sugammadeksiä annettiin enintään annoksina 96 mg/kg ihmisellä tehdyissä siedettävyytutkimuksissa. Annokseen liittyviä haittavaikutuksia tai vakavia haittavaikutuksia ei todettu.

Sugammadeksi voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä käyttäen high flux -kalvoja, mutta ei käyttäen low flux -kalvoja. Kliinisten tutkimusten perusteella sugammadeksin pitoisuudet plasmassa laskevat enintään 70 % 3-6 tuntia kestävästä dialyysistä jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, myrkytysten hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: V03AB35

Vaikutusmekanismi

Sugammadeksi on muunnettu gammasyklodekstriini, joka on selektiivisesti relaksanttia sitova lääkeaine. Se muodostaa plasmassa olevien hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden rokuronin tai vekuronin kanssa kompleksin ja vähentää siten hermo-lihasliitoksessa nikotiinireseptoreihin sitoutuvan saatavilla olevan hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen määrää. Tämä johtaa rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoutumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rokuronin salpausvaikutusta (rokuronibromidiannoksilla 0,6, 0,9, 1,0 ja 1,2 mg/kg sekä mahdolliset ylläpitoannokset) ja vekuronin salpausvaikutusta (vekuronibromidiannoksilla 0,1 mg/kg sekä mahdolliset ylläpitoannokset) selvittävässä annos-vastetutkimuksissa sugammadeksiä on annettu annoksina 0,5-16 mg/kg eri ajankohtina/salpauksen syvyyden tasoilla. Näissä tutkimuksissa havaittiin selkeä annos-vastesuhde.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sugammadeksiä voidaan antaa eri ajankohtina rokuronibromidin tai vekuronibromidin annon jälkeen:

Tavallinen vaikutuksen kumoaminen - hermo-lihasliitoksen syvä salpaus:

Potilaat jaettiin pivotaalitutkimuksessa satunnaisesti rokuronia tai vekuronia saavaan ryhmään.

Viimeisen rokuroni- tai vekuroniannoksen jälkeen salpausvaikutuksen saavutettua PTC-lukeman 1-2 annettiin 4 mg/kg sugammadeksiä tai 70 mikrog/kg neostigmiinia satunnaisessa järjestyksessä. Aika sugammadeksin tai neostigmiinin annon aloittamisesta T4/T1-suhteen palautumiseen arvoon 0,9 oli:

Taulukko 3: Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta syvän hermo- lihasliitosta salpaavan vaikutuksen aikana (salpausvaikutuksen PTC-lukema 1–2) rokuronin tai vekuronin jälkeen T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9

| Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine | Hoito-ohjelma | |
|--|------------------------|-----------------------------|
| | Sugammadeksi (4 mg/kg) | Neostigmiini (70 mikrog/kg) |
| Rokuroni | | |
| N | 37 | 37 |
| Mediaani (minuuttia) | 2,7 | 49,0 |
| Vaihteluväli | 1,2-16,1 | 13,3-145,7 |
| Vekuroni | | |
| N | 47 | 36 |
| Mediaani (minuuttia) | 3,3 | 49,9 |
| Vaihteluväli | 1,4-68,4 | 46,0-312,7 |

Tavallinen vaikutuksen kumoaminen - hermo-lihasliitoksen kohtalainen salpaus:

Potilaat jaettiin toisessa pivotaalitutkimuksessa satunnaisesti rokuronia tai vekuronia saavaan ryhmään. Viimeisen rokuroni- tai vekuroniannoksen jälkeen T₂-supistusvasteen palautumisen yhteydessä annettiin 2 mg/kg sugammadeksiä tai 50 mikrog/kg neostigmiinia satunnaisessa järjestyksessä. Aika sugammadeksin tai neostigmiinin annon aloittamisesta T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9 oli:

Taulukko 4: Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta T₂-supistusvasteen palautumisen yhteydessä rokuronin tai vekuronin annon jälkeen T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9

| Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine | Hoito-ohjelma | |
|--|------------------------|-----------------------------|
| | Sugammadeksi (2 mg/kg) | Neostigmiini (50 mikrog/kg) |
| Rokuroni | | |
| N | 48 | 48 |
| Mediaani (minuuttia) | 1,4 | 17,6 |
| Vaihteluväli | 0,9-5,4 | 3,7-106,9 |
| Vekuroni | | |
| N | 48 | 45 |
| Mediaani (minuuttia) | 2,1 | 18,9 |
| Vaihteluväli | 1,2-64,2 | 2,9-76,2 |

Rokuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamista sugammadeksilla verrattiin cis-atrakuriumin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamiseen neostigmiinilla. T₂-supistusvasteen palautuessa annettiin sugammadeksiannos 2 mg/kg tai neostigmiiniannos 50 mikrog/kg. Rokuronin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus kumoutui sugammadeksilla nopeammin kuin sisatrakuriumin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus neostigmiinilla:

Taulukko 5: Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta T₂-supistusvasteen palautumisen yhteydessä rokuronin tai sisatrakuriumin annon jälkeen T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9

| Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine | Hoito-ohjelma | |
|--|------------------------------------|--|
| | Rokuroni ja sugammadeksi (2 mg/kg) | Sisatrakurium ja neostigmiini (50 mikrog/kg) |
| N | 34 | 39 |
| Mediaani (minuuttia) | 1,9 | 7,2 |
| Vaihteluväli | 0,7-6,4 | 4,2-28,2 |

Välitön kumoaminen:

Aikaa suksinyylikoliinin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen (1 mg/kg) kumoutumiseen verrattiin aikaan rokuronin hermolihaskiitosta salpaavan vaikutuksen (1,2 mg/kg) kumoutumiseen sugammadeksilla (16 mg/kg, 3 minuuttia myöhemmin).

Taulukko 6: Aika (minuuttia) rokuronin ja sugammadeksin tai suksinyylikoliinin annosta 10 prosentin T₁-supistusvasteen palautumiseen

| Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine | Hoito-ohjelma | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| | Rokuroni ja sugammadeksi (16 mg/kg) | Suksinyylikoliini (1 mg/kg) |
| N | 55 | 55 |
| Mediaani (minuuttia) | 4,2 | 7,1 |
| Vaihteluväli | 3,5-7,7 | 3,7-10,5 |

Yhdistetyssä analyysissä ilmoitettiin rokuronibromidiannoksen 1,2 mg/kg jälkeen annetun sugammadeksiannoksen 16 mg/kg palautumisajoksi:

Taulukko 7: Aika (minuuttia) 3 minuuttia rokuronin jälkeen annetusta sugammadeksiannoksesta T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9, 0,8 tai 0,7

| | T ₄ /T ₁ -suhte arvoon 0,9 | T ₄ /T ₁ -suhte arvoon 0,8 | T ₄ /T ₁ -suhte arvoon 0,7 |
|----------------------|--|--|--|
| N | 65 | 65 | 65 |
| Mediaani (minuuttia) | 1,5 | 1,3 | 1,1 |
| Vaihteluväli | 0,5-14,3 | 0,5-6,2 | 0,5-3,3 |

Munuaisten vajaatoiminta:

Kahdessa avoimessa tutkimuksessa verrattiin sugammadeksin tehoa ja turvallisuutta leikkauspotilailla, joista osalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Toisessa tutkimuksessa sugammadeksiä annettiin rokuronilla aiheutetun salpauksen jälkeen, kun PTC-lukemat olivat 1-2 (4 mg/kg; N=68); toisessa tutkimuksessa sugammadeksiä annettiin T₂-supistusvasteen palaututtua (2 mg/kg; N=30). Salpauksesta palautuminen kesti jonkin verran kauemmin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Hermo-lihassalpauksen pitkittymistä tai uusiutumista ei raportoitu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla näissä tutkimuksissa.

Sairaalloisen lihavat potilaat:

Tutkimuksessa, johon osallistui 188 sairaalloisen lihavaksi todettua potilasta, arvioitiin aikaa palautumiseen rokuronin tai vekuronin aiheuttamasta hermo-lihasliitoksen kohtalaisesta tai syvästä salpauksesta. Potilaat saivat sugammadeksiä annoksella 2 mg/kg tai 4 mg/kg salpauksen voimakkuuden mukaan, ja annos määritettiin satunnaisella ja kaksoissokkoutetulla tavalla joko todellisen painon tai ihannepainon perusteella. Salpauksen syvyyttä ja hermo-lihasliitosta salpaavaa lääkeainetta koskevissa yhdistetyissä tuloksissa ajan mediaani neljän sarja -stimulaation (train-of-four, TOF) suhteen palautumisessa vähintään arvoon 0,9 oli todellisen painon mukaisen annoksen saaneilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi (p < 0,0001) lyhyempi (1,8 minuuttia) kuin ihannepainon mukaisen annoksen saaneilla potilailla (3,3 minuuttia).

Pediatriset potilaat:

Tutkimuksessa, johon osallistui 288 potilasta, jotka olivat vähintään 2-vuotiaita ja alle 17-vuotiaita, arvioitiin sugammadeksin turvallisuutta ja tehoa neostigmiinin verrattuna rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoavana lääkeaineena. Kohtalaisesta salpauksesta palautuminen niin, että TOF-suhte oli vähintään 0,9, oli 2 mg/kg sugammadeksiä saaneiden ryhmässä merkitsevästi nopeampaa kuin neostigmiiniryhmässä (geometrinen keskiarvo 2 mg/kg sugammadeksiä saaneiden ryhmässä 1,6 minuuttia ja neostigmiiniryhmässä 7,5 minuuttia, geometrinen keskiarvojen suhte 0,22, 95 %:n luottamusväli (0,16, 0,32) (p < 0,0001)). Sugammadeksin annoksella 4 mg/kg saavutettiin syvän salpauksen kumoutuminen geometrisella keskiarvolla 2,0 minuuttia, mikä vastasi aikuisilla havaittuja tuloksia. Nämä vaikutukset olivat yhdenmukaisia kaikissa tutkimuksissa

ikäkohorteissa (vähintään 2- ja alle 6-vuotiaat, vähintään 6- ja alle 12-vuotiaat, vähintään 12- ja alle 17-vuotiaat) sekä rokuronin että vekuronin kohdalla. Ks. kohta 4.2.

Potilaat, joilla on vakava yleissairaus:

Tutkimuksessa, johon osallistui 331 ASA-luokkaan 3 tai 4 luokiteltua potilasta, arvioitiin hoidonaikeisten rytmihäiriöiden (sinusbradykardia, sinustakykardia tai muut sydämen rytmihäiriöt) ilmaantuvuutta sugammadeksin antamisen jälkeen.

Sugammadeksiä (2 mg/kg, 4 mg/kg tai 16 mg/kg) saaneilla potilailla hoidonaikeisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus oli yleisesti ottaen samanlainen kuin neostigmiinillä (50 mikrog/kg, enimmäisannos enintään 5 mg) ja glykopyrrolaatilla (10 mikrog/kg, enimmäisannos enintään 1 mg). Luokkien 3 ja 4 potilaiden häiritsevä vaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla potilailla yhdistetyissä vaiheiden 1–3 tutkimuksissa; tästä syystä annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Ks. kohta 4.8.

5.2 Farmakokineetiikka

Sugammadeksin farmakokineettiset muuttujat on määritetty kompleksin sitoutumattoman ja kompleksin sitoutuneen sugammadeksin pitoisuuksien kokonaismäärästä. Potilaiden anestesian aikana farmakokineettisten muuttujien kuten puhdistuma ja jakautumistilavuus on oletettu olevan samat sekä kompleksin sitoutumattomalla että kompleksin sitoutuneella sugammadeksilla.

Jakautuminen

Sugammadeksin havaittu vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 11-14 litraa aikuisilla potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (perustuen konventionaaliseen, ei-kompartmentaaliseseen farmakokineettiseen analyysiin). Sugammadeksi tai sugammadeksin ja rokuronin kompleksi eivät sitoudu plasman proteiineihin eivätkä punasoluihin, mikä on osoitettu ihmisellä miehen plasma- ja kokoverinäytteessä *in vitro*. Sugammadeksin kinetiikka on lineaarinen annoksilla 1-16 mg/kg, kun se annetaan bolusannoksena laskimoon.

Biotransformaatio

Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu sugammadeksin metaboliitteja, ja eliminaatioreitiksi havaittiin vain muuttumattoman aineen erittyminen munuaisten kautta.

Eliminaatio

Aikuisilla nukutetuilla potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, sugammadeksin eliminaatiopuoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 2 tuntia ja arvioitu plasman puhdistuma on noin 88 ml/min. Tutkimus (mass balance study) osoitti, että yli 90 % annoksesta erittyi 24 tunnin kuluessa. Annoksesta 96 % erittyi virtsaan, mistä vähintään 95 % voitiin osoittaa olevan muuttumatonta sugammadeksiä. Alle 0,02 % annoksesta erittyi ulosteiden tai uloshengitysilman kautta. Sugammadeksin antaminen terveille vapaaehtoisille johti kompleksin sisältämän rokuronin suurentuneeseen eliminaatioon munuaisten kautta.

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoiminta ja ikä:

Farmakokineettisessä tutkimuksessa verrattiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ja potilaita, joilla oli normaali munuaistoiminta. Sugammadeksin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia ensimmäisen tunnin ajan annostelusta, minkä jälkeen pitoisuudet laskivat nopeammin verrokiryhmässä. Kokonaisaltistus sugammadeksille pidentyi aiheuttaen 17 kertaa suuremman altistuksen potilaissa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin pieniä määriä sugammadeksiä vielä 48 tunnin kuluttua annostelusta. Toisessa tutkimuksessa verrattiin keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita potilaisiin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Sugammadeksin puhdistuma pieneni ja $t_{1/2}$ pidentyi asteittain munuaistoiminnan heikentyessä. Altistus oli kaksi kertaa suurempi keskivaikeassa

ja viisi kertaa suurempi vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sugammadeksin pitoisuuksia ei havaittu enää 7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta.

Taulukko 8: Yhteenveto sugammadeksin farmakokineettisistä muuttujista on esitetty alla ikäryhmittäin ja munuaisten toiminnan perusteella jaoteltuina:

| Valitut potilasryhmät | | | | Ennustetut farmakokineettisten muuttujien keskiarvot (CV* %) | | |
|------------------------------|--|-------------|-----|--|---|---|
| Väestötiedot Ikä Paino | Munuaistoiminta Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | | | Puhdistuma (ml/min) | Vakaan tilan jakautumistilavuus (l) | Eliminaatio- puoliintumisaika (h) |
| Aikuinen | Normaali | | 100 | 84 (24) | 13 | 2 (22) |
| 40-vuotias 75 kg | Heikentynyt | Lievä | 50 | 47 (25) | 14 | 4 (22) |
| | | Keskivaikea | 30 | 28 (24) | 14 | 7 (23) |
| | | Vaikea | 10 | 8 (25) | 15 | 24 (25) |
| Iäkäs | Normaali | | 80 | 70 (24) | 13 | 3 (21) |
| 75-vuotias 75 kg | Heikentynyt | Lievä | 50 | 46 (25) | 14 | 4 (23) |
| | | Keskivaikea | 30 | 28 (25) | 14 | 7 (23) |
| | | Vaikea | 10 | 8 (25) | 15 | 24 (24) |
| Nuori | Normaali | | 95 | 72 (25) | 10 | 2 (21) |
| 15-vuotias 56 kg | Heikentynyt | Lievä | 48 | 40 (24) | 11 | 4 (23) |
| | | Keskivaikea | 29 | 24 (24) | 11 | 6 (24) |
| | | Vaikea | 10 | 7 (25) | 11 | 22 (25) |
| Lapsuuden keskivaihe | Normaali | | 60 | 40 (24) | 5 | 2 (22) |
| 9-vuotias 29 kg | Heikentynyt | Lievä | 30 | 21 (24) | 6 | 4 (22) |
| | | Keskivaikea | 18 | 12 (25) | 6 | 7 (24) |
| | | Vaikea | 6 | 3 (26) | 6 | 25 (25) |
| Varhaislapsuus | Normaali | | 39 | 24 (25) | 3 | 2 (22) |
| 4-vuotias 16 kg | Heikentynyt | Lievä | 19 | 11 (25) | 3 | 4 (23) |
| | | Keskivaikea | 12 | 6 (25) | 3 | 7 (24) |
| | | Vaikea | 4 | 2 (25) | 3 | 28 (26) |

*CV= Vaihtelukerroin (coefficient of variation)

Sukupuoli:

Sukupuolten välillä ei havaittu eroja.

Rotu:

Terveillä japanilaisilla ja valkoihoisilla tutkimuspotilailla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja farmakokineettisissä muuttujissa. Vähäiset tiedot eivät viittaa eroihin mustaihoisten tai afrikkalaistaustaisten amerikkalaisten farmakokineettisissä muuttujissa.

Paino:

Aikuisten ja iäkkäiden potilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi ei osoittanut kliinisesti merkittävää suhdetta puhdistuman ja jakautumistilavuuden sekä painon välillä.

Lihavuus:

Yhdessä sairaalloisen lihavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa sugammadeksiä annettiin 2 mg/kg tai 4 mg/kg todellisen painon (n = 76) tai ihannepainon (n = 74) mukaan. Sugammadeksialtistus suureni annoksesta riippuvaisella lineaarisella tavalla todellisen painon tai ihannepainon mukaisen annostelun jälkeen. Farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sairaalloisen lihavien potilaiden ja normaaliväestön välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja vereen seostuvuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Sugammadeksi poistuu prekliinisistä lajeista nopeasti. Nuorilla rotilla havaittiin kuitenkin sugammadeksin jäämiä luissa ja hampaissa. Nuorilla aikuisilla ja sukukypsillä rotilla tehdyt prekliiniset tutkimukset osoittavat, ettei sugammadeksi vaikuta haitallisesti hampaiden väriin tai luun laatuun, rakenteeseen tai metaboliaan. Sugammadeksilla ei ole vaikutusta luunmurtumien parantumiseen ja luun uudelleenmuotoutumiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Lääkevalmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.
Pidä repäisy pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sugammadex Aguettant 10 mg/ml
10 ml injektiooliuosta 10 ml:n esitäytetyssä ruiskussa (polypropeenina), männän pysäytin (klooributyylimuovia) on suljettu murrettavalla renkaalla, ei sisällä neulaa, asteikollinen läpinäkyvä tarramerkinä (asteikkoväli 0,5 ml välillä 0–10 ml). Päätytulppa (polypropeenina) suojaa ruiskun kärkeä.

Sugammadex Aguettant 50 mg/ml
5 ml injektiooliuosta 5 ml:n esitäytetyssä ruiskussa (polypropeenina), männän pysäytin (klooributyylimuovia) on suljettu murrettavalla renkaalla, ei sisällä neulaa, asteikollinen läpinäkyvä tarramerkinä (asteikkoväli 0,2 ml välillä 0–5 ml). Päätytulppa (polypropeenina) suojaa ruiskun kärkeä.

Esitäytetty ruisku on yksittäispakattu läpinäkyvään repäisy pakkaukseen.
Pakkauskoko: 10 esitäytettyä ruiskua pahvikotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sugammadex Aguettant voidaan injisoida käytössä olevaan laskimoinfuusiolinjaan seuraavien infuusioliuosten kanssa: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi, 50 mg/ml (5 %) glukoosi, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi ja 25 mg/ml (2,5 %) glukoosi, Ringerin laktaattiliuos, Ringerin liuos, 50 mg/ml (5 %) glukoosi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridissa.

Infuusiolinja pitää huuhdella riittävän hyvin (esim. 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella) Sugammadex Aguettant -valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden annon välillä.

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Valmistele ruisku huolellisesti seuraavien ohjeiden mukaisesti

Esitötetty ruisku on tarkoitettu vain yhdelle potilaalle. Hävitä ruisku käytön jälkeen. Ei saa käyttää uudelleen.

Avaamattoman ja vahingoittumattoman repäisypakkauksen sisältö on steriili. Repäisypakkaus on avattava vasta juuri ennen ruiskun käyttöä.

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Käytä valmiste vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaalean kellertävää, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia tai sakkaa.

Älä käytä valmistetta, jos avaamattomuuden osoittava ruiskun sinetti on rikkoutunut.

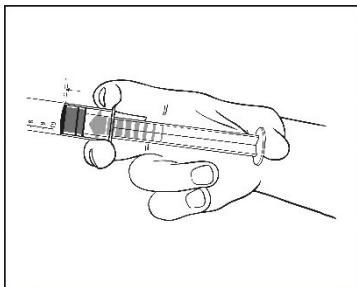
Älä käytä valmistetta, jos huomaat merkkejä valmisteen laadun heikkenemisestä.

Ruiskun ulkopinta on steriili repäisypakkauksen avaamiseen saakka. Repäisypakkaus on avattava vasta juuri ennen käyttöä.

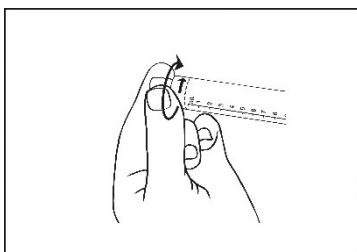
Kun valmistetta käsitellään aseptisellä menetelmällä, se voidaan asettaa steriilille alustalle repäisypakkauksesta ottamisen jälkeen.

Annostelutilavuus lasketaan asiaankuuluvan annostuksen mukaan.

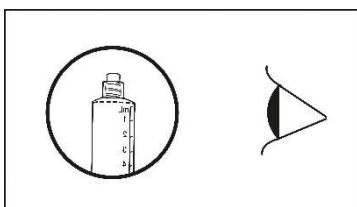
1) Poista steriili esitötetty ruisku repäisypakkauksesta.



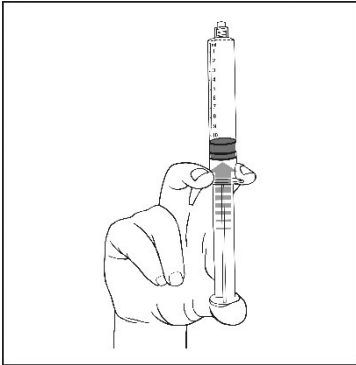
2) Vapauta tulppa työntämällä mäntää. Tulppa voi olla tarttunut ruiskun seinämään sterilointiprosessin aikana.



3) Murra sinetti kiertämällä kärjen suojus irti. Älä koske paljaana olevaan luer-liittimeen kontaminaation välttämiseksi.



4) Tarkista, että ruiskun kärjen sinetti on irronnut kokonaan. Jos ei ole, aseta suojus takaisin paikalleen ja kierrä uudelleen.



5) Poista ilma työntämällä mäntää kevyesti.

6) Yhdistä ruisku verisuonen yhteyslaitteeseen luer/luer lock -liitännällä. Injektoi tarvittava tilavuus työntämällä mäntää hitaasti. Anna valmiste sopivan antoreitin kautta.

Esitäytetty ruisku on valmis käytettäväksi. Esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää ruiskupumpuissa.

Vaurioituneita ruiskuja ja ruiskuja, joiden steriiliys on vaarantunut käsittelyn yhteydessä, ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41389 (10 mg/ml)
41390 (50 mg/ml)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. Helmikuu 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Sugammadex Aguetant 50 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller sugammadexnatrium motsvarande 100 mg sugammadex.

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller sugammadexnatrium motsvarande 10 mg sugammadex.

Sugammadex Aguetant 50 mg/ml

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller sugammadexnatrium motsvarande 250 mg sugammadex.

Varje ml injektionsvätska, lösning, innehåller sugammadexnatrium motsvarande 50 mg sugammadex.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Innehåller 42,6 mg natrium per 10 ml förfylld spruta.

Sugammadex Aguetant 50 mg/ml

Innehåller 30,8 mg natrium per 5 ml förfylld spruta (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt guldfärgad lösning, utan synliga partiklar

pH: 7,0-8,0

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna: Sugammadex Aguetant är avsett för reversering av neuromuskulär blockad som har inducerats med rokuronium eller vekuronium.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

Den rekommenderade dosen är inte beroende av anestesimetod.

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

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Den förfyllda sprutan om 10 mg/ml är mest lämpad för barn och vuxna som väger under 50 kg. För höga doser eller vid kroppsvikt överstigande 50 kg finns andra beredningsformer.

Vuxna

- Normalreversering

En dos av sugammadex på 4 mg/kg rekommenderas om återhämtningen åtminstone har nått 1-2 Post Tetanic Count (PTC) efter neuromuskulär blockad med rokuronium eller vekuronium. Mediantiden för återhämtning av T₄/T₁-kvoten till 0,9 är ca 3 minuter (se avsnitt 5.1).

En dos av sugammadex på 2 mg/kg rekommenderas vid spontan återhämtning vid återkomsten av T₂ efter neuromuskulär blockad med rokuronium eller vekuronium. Mediantiden för återhämtning av T₄/T₁-kvoten till 0,9 är ca 2 minuter (se avsnitt 5.1).

Användning av den rekommenderade dosen för normalreversering ger en något snabbare mediantid för återhämtningen av T₄/T₁-kvoten till 0,9 med rokuronium jämfört med neuromuskulär blockad som inducerats med vekuronium (se avsnitt 5.1).

- Omedelbar reversering av rokuroniuminducerad blockad

Om det finns ett kliniskt behov av omedelbar reversering efter administrering av rokuronium rekommenderas en dos av sugammadex på 16 mg/kg. När 16 mg/kg av sugammadex administreras 3 minuter efter en bolusdos på 1,2 mg/kg av rokuroniumbromid, kan en mediantid för återhämtning av T₄/T₁-kvoten till 0,9 på ca 1,5 minut förväntas (se avsnitt 5.1). Data saknas för att kunna rekommendera sugammadex för omedelbar reversering efter blockad med vekuronium.

- Återadministrering av sugammadex

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

- Återadministrering av rokuronium eller vekuronium efter sugammadex

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar (2-17 år)

- Normalreversering

En dos av sugammadex på 4 mg/kg rekommenderas för reversering av rokuroniuminducerad blockad om återhämtning åtminstone har nått 1-2 PTC.

En dos om 2 mg/kg rekommenderas för reversering av rokuroniuminducerad blockad vid återkomst av T₂ (se avsnitt 5.1)

- Omedelbar reversering

Omedelbar reversering hos barn och ungdomar har inte studerats.

- Fullgångna nyfödda barn samt spädbarn

Det finns endast begränsade erfarenheter av att använda sugammadex till spädbarn (30 dagar till 2 år gamla).

Fullgångna nyfödda barn (yngre än 30 dagar) har inte studerats. Sugammadex rekommenderas därför inte till fullgångna nyfödda barn eller till spädbarn förrän ytterligare data är tillgängliga.

Ytterligare information om speciell patientgrupp

- Njurinsufficiens

Användning av sugammadex rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter på njurdialys (CrCl < 30 ml/min)) (se avsnitt 4.4). Studier på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion utgör inte tillräcklig säkerhetsinformation för användning av sugammadex hos dessa patienter (se även avsnitt 5.1).

Vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 och < 80 ml/min): dosrekommendationerna är desamma som för vuxna utan nedsatt njurfunktion.

- Äldre patienter

Efter administrering av sugammadex vid återkomsten av T2 efter blockad med rokuronium är mediantiden för återhämtning av T4/T1-kvoten till 0,9 hos vuxna (18-64 år) 2,2 minuter, hos äldre (65-74 år) 2,6 minuter och hos betydligt äldre (75 år eller mer) var mediantiden 3,6 minuter. Även om tiden för återhämtning tenderar att vara längre hos äldre så gäller samma dosrekommendationer som för vuxna (se avsnitt 4.4).

- Patienter med obesitas

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

- Nedsatt leverfunktion

Studier på patienter med nedsatt leverfunktion har inte genomförts. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller när nedsatt leverfunktion åtföljs av koagulopati ska behandlas med stor försiktighet (se avsnitt 4.4).

Vid mild till måttligt nedsatt leverfunktion: eftersom sugammadex i huvudsak utsöndras renalt krävs inte någon dosjustering.

Administreringssätt

Sugammadex Aguetant lösning i förfylld spruta är klar för användning.

Sugammadex ska ges intravenöst som en bolusinjektion. Bolusinjektionen ska ges snabbt, inom 10 sekunder, i en existerande perifer venväg. Sugammadex har bara getts som en bolusinjektion i de kliniska prövningarna.

Sprutan är endast avsedd för engångsbruk och ska kasseras efter användningen, oavsett eventuellt kvarvarande innehåll.

Ytterligare anvisningar finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Som är normal praxis efter anestesi och neuromuskulär blockad är det rekommenderat att monitorera patienten under den omedelbara postoperativa perioden med avseende på ogynnsamma effekter inkluderande återkomst av neuromuskulär blockad.

Monitorering av andning under återhämtning

Ventilationsstöd är obligatoriskt vid reversering av neuromuskulär blockad tills patientens spontanandning har återkommit i tillräcklig grad. Även om återhämtningen från den neuromuskulära

blockaden är fullständig kan andra läkemedel som använts i den peri- och postoperativa perioden hämma lungfunktionen och därför kan det bli nödvändigt att fortsätta med ventilationsstöd. Om den neuromuskulära blockaden skulle återkomma efter extubering måste man ge adekvat ventilationsstöd.

Återkomst av neuromuskulär blockad

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

Effekt på hemostas

I en studie hos friska frivilliga resulterade doser av sugammadex på 4 mg/kg och 16 mg/kg i en maximal genomsnittlig förlängning av den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) med 17 respektive 22 % och protrombintiden international normalized ratio [PT (INR)] med 11 respektive 22 %. Dessa begränsade genomsnittliga aPTT och PT(INR) förlängningar var kortvariga (≤ 30 minuter). Grundat på den kliniska databasen (N = 3 519) och på en särskild studie hos 1 184 patienter som genomgick höftfraktur/proteskirurgi, hade sugammadex 4 mg/kg ingen kliniskt relevant effekt, vare sig ensamt eller i kombination med antikoagulantia, på incidensen av peri- eller postoperativa blödningskomplikationer.

Vid försök *in vitro* såg man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- och PT-förlängning) med vitamin K-antagonister, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, rivaroxaban och dabigatran. Hos patienter som rutinemässigt får postoperativt profylax med antikoagulantia är denna farmakodynamiska interaktion inte kliniskt relevant. Försiktighet ska iaktas när man överväger att använda sugammadex hos patienter som ges antikoagulantia som behandling för en redan existerande eller samtidig sjukdom.

En ökad risk för blödningar kan inte uteslutas hos patienter:

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

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

Väntetider för återadministrering av neuromuskulärt blockerande medel efter reversering med sugammadex

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

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

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

Baserat på PK-modellering ska, hos patienter med mild eller måttlig njurinsufficiens, den rekommenderade väntetiden för återanvändning av 0,6 mg/kg rokuronium eller 0,1 mg/kg vekuronium

efter normalreversering med sugammadex vara 24 timmar. Om en kortare väntetid krävs ska dosen rokuronium för en ny neuromuskulär blockad vara 1,2 mg/kg.

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

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

Njurinsufficiens

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

Ytlig anestesi

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

Om neuromuskulär blockad reverseras, samtidigt som anestesi fortsätter, ska man ge ytterligare doser av anestesimedlet och/eller opiater utifrån den kliniska bilden.

Uttalad bradykardi

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Användning i intensivvård

Sugammadex har inte undersökts hos patienter som får rokuronium eller vekuronium i samband med intensivvård.

Användning för reversering av andra neuromuskulära medel än rokuronium och vekuronium

Sugammadex ska inte användas för att reversera blockad som har inducerats med **icke-steroida** neuromuskulära medel, såsom succinylkolin eller benzyloquinolinium.

Sugammadex ska inte användas för att reversera blockad inducerad av andra **steroida** neuromuskulära blockerande medel än rokuronium och vekuronium, eftersom det inte finns några effekt- och säkerhetsdata för dessa. Det finns begränsade data för reversering efter pankuronium men det är inte rekommenderat att använda sugammadex till detta.

Försenad återhämtning

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

Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner

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

Natrium

Sugammadex Aguetant 10 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 42,6 mg natrium per förfylld 10 ml-spruta, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Sugammadex Aguetant 50 mg/ml

Detta läkemedel innehåller 30,8 mg natrium per förfylld 5 ml-spruta, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Informationen i detta avsnitt baseras på bindningsaffiniteten mellan sugammadex och andra läkemedel, icke kliniska försök, kliniska studier samt användning av en modell för simulering där hänsyn tas till farmakodynamiska effekter av neuromuskulärt blockerande medel och den farmakokinetiska interaktionen mellan neuromuskulärt blockerande medel och sugammadex. Baserat på dessa data förväntas ingen kliniskt signifikant farmakodynamisk interaktion med andra läkemedel, med följande undantag:

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

För hormonella preventivmedel kan en kliniskt relevant komplexbildande interaktion inte uteslutas (ingen omfördelade interaktion är att förvänta).

Potentiella interaktioner som kan påverka effekten av sugammadex (omfördelade interaktioner)

Vid administrering av vissa läkemedel efter sugammadex, skulle teoretiskt rokuronium eller vekuronium kunna omfördelas från sugammadex. Som ett resultat kan återkomst av den neuromuskulära blockaden observeras. I sådana situationer måste patienten ventileras. Administrering av läkemedlet som orsakade omfördelningen ska stoppas om den ges i infusion. I situationer när potentiella omfördelade interaktioner kan förutses, bör patienten noga monitoreras för tecken på återkomst av den neuromuskulära blockaden (uppskattningsvis upp till 15 minuter) i händelse av att ett annat läkemedel administreras parenteralt inom en period på 7,5 timmar från administrering av sugammadex.

Toremifen

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

Intravenös administrering av fusidinsyra

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

Potentiella interaktioner som kan påverka effekten av andra läkemedel (komplexbildande interaktioner)

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

Hormonell antikonception

Interaktionen mellan 4 mg/kg av sugammadex och ett gestagen beräknas leda till en minskning av gestagenexponeringen (34 % av AUC) som motsvarar den minskning man ser då ett p-piller tas mer än 12 timmar för sent, vilket kan leda till en minskad effekt. För östrogen, förväntas effekten vara mindre.

Administrering av en bolusdos sugammadex anses därför motsvara en missad daglig dos av orala antikonceptiva steroider (antingen kombinerade eller enbart innehållande gestagen). Om oral antikonception har använts samma dag som sugammadex administrerats ska man följa rekommendationerna för glömd tablett som finns i bipacksedeln för p-pillret. Om patienten använder icke-oral hormonell antikonception, ska patienten använda kompletterande icke-hormonellt skydd nästkommande 7 dagar och hänvisning till rekommendationerna i produktens bipacksedel.

Interaktioner på grund av kvarvarande effekt av rokuronium eller vekuronium

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

Påverkan på laborietester

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

I en studie hos friska frivilliga resulterade doser av sugammadex på 4 mg/kg och 16 mg/kg i en maximal genomsnittlig förlängning av aPTT med 17 respektive 22 % och PT(INR) med 11 respektive 22 %. Dessa begränsade genomsnittliga aPTT och PT(INR) förlängningar var kortvariga (≤ 30 minuter).

Vid försök *in vitro* såg man en farmakodynamisk interaktion (aPTT- och PT-förlängning) med vitamin K-antagonister, ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, rivaroxaban och dabigatran (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För sugammadex saknas data från behandling av gravida kvinnor.

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

Användning av sugammadex hos gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är okänt om sugammadex utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att sugammadex utsöndras i bröstmjolk. Oral exponering av cyklodextrin är generellt liten och ingen effekt på det ammade barnet är att förvänta efter en engångsdos till en ammande kvinna. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med sugammadex efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell 2: Biverkningstabell

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

(1 078 försökspersoner erhöll sugammadex mot 544 som erhöll placebo).

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

| Organsystem | Frekvenser | Biverkningar (Preferred terms) |
|--|----------------|--|
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Hosta |
| Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer | Vanliga | Luftvägskomplikationer av anestesi Anestesikomplikationer (se avsnitt 4.4) Hypotoni i samband med proceduren Behandlingskomplikationer |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner:

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

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

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

Luftvägskomplikationer av anestesi

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

Anestesikomplikationer

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

Behandlingskomplikationer

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

Uttalad bradykardi

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

Återinträde av neuromuskulär blockad

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

Information om friska försökspersoner

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

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

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

Ytterligare information om speciella populationer

Lungpatienter

I data efter marknadsföringen och i en specifik klinisk studie med patienter som tidigare haft lungkomplikationer, rapporterades bronkospasm som en troligt relaterad biverkan. Liksom för alla patienter med en sjukdomshistoria med lungkomplikationer, bör läkaren vara uppmärksam på möjlig förekomst av bronkospasm.

Pediatrik population

I studier av pediatrika patienter på 2 till 17 år, var säkerhetsprofilen för sugammadex (upp till 4 mg/kg kroppsvikt) i allmänhet liknande säkerhetsprofilen för vuxna.

Patienter med sjuklig obesitas

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

Patienter med allvarlig systemsjukdom

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Finland:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna rapporterades ett fall av oavsiktlig överdos, med 40 mg/kg, utan några signifikanta biverkningar. I en human toleransstudie administrerades sugammadex i doser upp till 96 mg/kg. Inga dosrelaterade biverkningar eller allvarliga biverkningar rapporterades.

Sugammadex kan elimineras med hjälp av hemodialys med ett filter med hög flödes hastighet däremot inte med ett filter med låg flödes hastighet. Baserat på kliniska studier reduceras plasmakoncentrationen av sugammadex med upp till 70 % efter 3-6 timmars dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Sugammadex har administrerats i doser mellan 0,5 mg/kg till 16 mg/kg i dosrespons-studier med rokuroniuminducerad blockad (0,6, 0,9, 1,0 och 1,2 mg/kg av rokuroniumbromid med och utan underhållsdosering) och vekuroniuminducerad blockad (0,1 mg/kg av vekuroniumbromid med och utan underhållsdosering) vid olika tider/djup av blockaden. I dessa studier såg man ett tydligt dosrespons-samband.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Normalreversering – djup neuromuskulär blockad

I en pivotal studie randomiserades patienterna till antingen en rokuronium- eller vekuroniumgrupp. Efter den sista dosen av rokuronium eller vekuronium, vid 1-2 PTC, gav man antingen 4 mg/kg av sugammadex eller 70 µg/kg av neostigmin i randomiserad följd. Tiden från starten av administrationen av sugammadex eller neostigmin till återhämtningen av T₄/T₁-kvoten till 0,9 var:

Tabell 3: Tid (minuter) från administrering av sugammadex eller neostigmin vid djup neuromuskulär blockad (1-2 PTC) efter rokuronium eller vekuronium till återhämtning av T₄/T₁-kvoten till 0,9

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

Normalreversering – måttlig neuromuskulär blockad

I ytterligare en pivotalt studie randomiserades patienterna till antingen en rokuronium- eller vekuroniumgrupp. Efter den sista dosen av rokuronium eller vekuronium, vid återkomsten av T₂, gav man antingen 2,0 mg/kg sugammadex eller 50 µg/kg neostigmin i randomiserad följd. Tiden från starten av administrationen av sugammadex eller neostigmin till återhämtningen av T₄/T₁-kvoten till 0,9 var:

Tabell 4: Tid (minuter) från administrering av sugammadex eller neostigmin vid återkomsten av T₂ efter rokuronium eller vekuronium till återhämtning av T₄/T₁-kvoten till 0,9

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

Reversering med sugammadex av neuromuskulär blockad som inducerats med rokuronium jämfördes med reversering med neostigmin av neuromuskulär blockad som inducerats med cisatrakurium. Vid återkomsten av T₂, gav man en dos på 2 mg/kg av sugammadex eller 50 µg/kg av neostigmin. Sugammadex gav en snabbare reversering av den neuromuskulära blockaden som inducerats med rokuronium jämfört med neostigminreversering av den neuromuskulära blockaden med cisatrakurium:

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

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

Omedelbar reversering

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

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

| Neuromuskulärt blockerande medel | Behandlingsregim | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | Rokuronium och sugammadex (16 mg/kg) | Succinylkolin (1 mg/kg) |
| N | 55 | 55 |
| Median (minuter) | 4,2 | 7,1 |
| Intervall | 3,5-7,7 | 3,7-10,5 |

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Patienter med sjuklig obesitas

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

Pediatrik population

En studie med 288 patienter i åldern 2 till < 17 år undersökte säkerhet och effekt för sugammadex jämfört med neostigmin för reversering av neuromuskulär blockad inducerad av rokuronium eller vekuronium. Återhämtning från måttlig blockad till en TOF-kvot på $\geq 0,9$ var signifikant snabbare i gruppen med sugammadex 2 mg/kg kroppsvikt jämfört med gruppen med neostigmin (geometriskt medelvärde på 1,6 minuter för sugammadex 2 mg/kg kroppsvikt och 7,5 minuter för neostigmin, kvoten för geometriskt medelvärde var 0,22, 95 % KI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Reversering från djup blockad med sugammadex 4 mg/kg kroppsvikt med ett geometriskt medelvärde på 2,0 minuter liknade de resultat som observerats hos vuxna. Dessa effekter var genomgående för samtliga åldrar i kohortstudierna (2 till < 6 år, 6 till < 12 år, 12 till < 17 år) och för både rokuronium och vekuronium. Se avsnitt 4.2.

Patienter med allvarlig systemsjukdom

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution

Den observerade distributionsvolymen vid steady-state är ca 11 till 14 liter hos vuxna patienter med normal njurfunktion (baserat på konventionell icke-kompartimentfarmakokinetisk analys). Varken sugammadex eller sugammadex-rokuroniumkomplexet binder till plasmaproteiner eller erythrocyter i in vitro test med human plasma och helblod från män. Sugammadex uppvisar linjär kinetik i doseringsintervallet 1 till 16 mg/kg när det ges som en intravenös bolusdos.

Metabolism

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

Eliminering

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

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion och ålder

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

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

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

| Utvalda patientkaraktäristika | | | Medelvärde för prediktiva farmakokinetiska parametrar (CV*%) | | | |
|-------------------------------|------------------------------|--|--|---|--|--------|
| Demografi | Njurfunktion | | Clearance (ml/min) | Distributionsvolym vid steady state (liter) | Halveringstid för eliminering (timmar) | |
| Ålder | Kreatinin clearance (ml/min) | | | | | |
| Kroppsvikt | | | | | | |
| Vuxen | Normal | | 100 | 84 (24) | 13 | 2 (22) |

| | | | | | | |
|----------------|---------------------|-------------------------|----------------|------------------------------|----------------|-----------------------------|
| 40 år 75 kg | Nedsatt funktion | Mild Måttlig Svår | 50 30 10 | 47 (25) 28 (24) 8 (25) | 14 14 15 | 4 (22) 7 (23) 24 (25) |
| Äldre | Normal | | 80 | 70 (24) | 13 | 3 (21) |
| 75 år 75 kg | Nedsatt funktion | Mild Måttlig Svår | 50 30 10 | 46 (25) 28 (25) 8 (25) | 14 14 15 | 4 (23) 7 (23) 24 (24) |
| Ungdom | Normal | | 95 | 72 (25) | 10 | 2 (21) |
| 15 år 56 kg | Nedsatt funktion | Mild Måttlig Svår | 48 29 10 | 40 (24) 24 (24) 7 (25) | 11 11 11 | 4 (23) 6 (24) 22 (25) |
| Barn | Normal | | 60 | 40 (24) | 5 | 2 (22) |
| 9 år 29 kg | Nedsatt funktion | Mild Måttlig Svår | 30 18 6 | 21 (24) 12 (25) 3 (26) | 6 6 6 | 4 (22) 7 (24) 25 (25) |
| Yngre barn | Normal | | 39 | 24 (25) | 3 | 2 (22) |
| 4 år 16 kg | Nedsatt funktion | Mild Måttlig Svår | 19 12 4 | 11 (25) 6 (25) 2 (25) | 3 3 3 | 4 (23) 7 (24) 28 (26) |

*CV=variationskoefficient

Kön

Inga könsskillnader har observerats.

Etniskt ursprung

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

Kroppsvikt

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

Obesitas

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sugammadex Aguettant 10 mg/ml

10 ml injektionsvätska, lösning i en 10 ml förfylld spruta (polypropen) med kolvstopp (klorbutyl), försluten med avbrytbar obturator, utan nål, med graderad självhäftande transparent etikett (gradering i steg om 0,5 ml från 0 till 10 ml). Sprutans spets skyddas av ett lock (polypropen).

Sugammadex Aguettant 50 mg/ml

5 ml injektionsvätska, lösning i en 5 ml förfylld spruta (polypropen) med kolvstopp (klorbutyl), försluten med avbrytbar obturator, utan nål, med graderad självhäftande transparent etikett (gradering i steg om 0,2 ml från 0 till 5 ml). Sprutans spets skyddas av ett lock (polypropen).

De förfyllda sprutorna är separat förpackade i transparent blisterförpackning.
Finns i kartonger om 10 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Den intravenösa infarten måste spolas ordentligt (tex med 0,9 % natriumklorid) mellan administrering av Sugammadex Aguettant och andra läkemedel.

Bruksanvisning

Följ nedanstående anvisningar noga vid iordningställande av sprutan

Den förfyllda sprutan ska endast användas till en patient. Kassera sprutan efter användning. DEN FÅR INTE ÅTERANVÄNDAS.

Innehållet i en öppnad och intakt blisterförpackning är sterilt. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

Innan sprutan används ska en visuell kontroll göras avseende partiklar och missfärgning. Lösningen får endast användas om den är klar, färglös till svagt gul och fri från partiklar och fällning.

Använd inte läkemedlet om sprutans försegling är bruten.

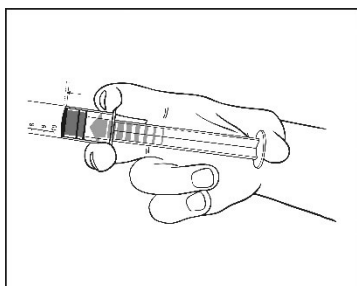
Använd inte läkemedlet om det finns synliga tecken på försämring.

Sprutans yttertytor är sterila tills blistret har öppnats. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

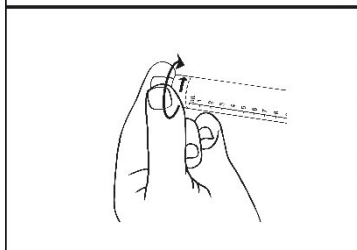
Om aseptisk metod används vid hanteringen kan detta läkemedel placeras på en steril yta när det har tagits ut ur blistret.

Volymen som ska administreras ska beräknas enligt lämplig dosering.

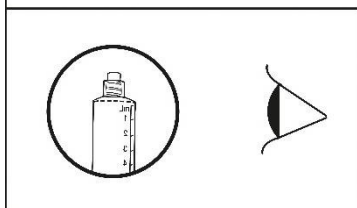
1) Ta upp den sterila förfyllda sprutan ur blisterförpackningen.



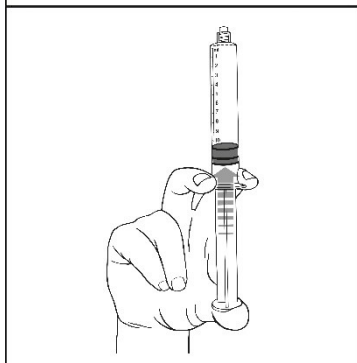
2) Tryck in kolven för att frigöra proppen. Steriliseringprocessen kan göra att proppen fastnar i sprutcyllindern.



3) Vrid av locket i sprutans ände för att bryta förseglingen. Rör inte vid den exponerade lueranslutningen – den kan kontamineras.



4) Kontrollera att förseglingen på sprutan har avlägsnats helt. Om så inte är fallet, sätt tillbaka locket och vrid igen.



5) Tryck försiktigt in kolven så att sprutan töms på luft.

6) Koppla sprutan till venkatetern med hjälp av ett luer-/luerlocksystem. Tryck långsamt in kolven och injicera korrekt volym. Administrera läkemedlet i enlighet med lämplig administreringsväg.

Den förfyllda sprutan är klar för användning. Den är inte lämplig för användning i sprutpumpar.

En spruta som har skadats eller har hanterats under icke-sterila förhållanden får inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41389 (10 mg/ml)

41390 (50 mg/ml)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20. Februari 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.12.2023