

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sugammadex Qilu 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 100 mg sugammadeksiä.

2 ml:n injektiopullo sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 200 mg sugammadeksiä.

5 ml:n injektiopullo sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 500 mg sugammadeksiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Sisältää enintään 9,7 mg/ml natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas ja väritön tai hieman kellertävä liuos.

pH-arvo on 7–8 ja osmolaliteetti on 300–500 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoaminen aikuisilla.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Sugammadeksiä tulee annostella ainoastaan anestesialääkärin toimesta tai anestesialääkärin valvonnassa.

Hermo-lihasliitoksen asianmukaisen seurantamenetelmän käyttöä suositellaan hermolihassalpauksesta palautumisen seuraamiseen (ks. kohta 4.4).

Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta.

Suosittelut annos ei riipu annetusta anestesiasta.

Sugammadeksiä voi käyttää rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta eriasteisesti salpaavan vaikutuksen kumoamiseen:

Aikuiset

Tavallinen kumoaminen:

Sugammadeksiannosta 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 palautumisessa arvoon 0,9 on noin 3 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Sugammadeksiannosta 2 mg/kg suositellaan, jos spontaania palautumista on tapahtunut T₂-supistusvasteen palautumiseen asti rokuronin tai vekuronin salpausvaikutuksen jälkeen. Ajan mediaani T₄/T₁-suhteen palautumisessa arvoon 0,9 on noin 2 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Kun vaikutuksen tavalliseen kumoamiseen käytetään suositeltuja annoksia, ajan mediaani T₄/T₁-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 sugammadeksiannosta 16 mg/kg. Kun boluksena annetun rokuronibromidiannoksen 1,2 mg/kg jälkeen annetaan 3 minuuttia myöhemmin 16 mg/kg sugammadeksiä, ajan mediaanin T₄/T₁-suhteen palautumisessa arvoon 0,9 voidaan odottaa olevan noin 1,5 minuuttia (ks. kohta 5.1). Suositusten antamiseen vekuronin salpausvaikutuksen kumoamiseksi välittömästi sugammadeksin avulla ei ole tietoa.

Sugammadeksiannoksen antaminen uudelleen:

Jos hermo-lihassalpaus ilmaantuu leikkauksen jälkeen poikkeuksellisesti uudelleen (ks. kohta 4.4) ensimmäisen 2 mg/kg tai 4 mg/kg sugammadeksiannoksen jälkeen, suositellaan antamaan uusi 4 mg/kg sugammadeksiannos. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin toisen sugammadeksiannoksen jälkeen, jotta varmistetaan hermolihaskiitoskosen toiminnan palautuminen.

Rokuronin tai vekuronin antaminen uudelleen sugammadeksin jälkeen:

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

Lisätiedot erityisryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta:

Sugammadeksin antamista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (mukaan lukien dialyysihoitoa tarvitsevat potilaat (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)) 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 \geq 30 ml/min, mutta $<$ 80 ml/min): suositusannos on sama kuin muille aikuisille, joilla on normaali munuaistoiminta.

Iäkkäät:

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 annossuosittelusta kuin muille aikuisille voidaan noudattaa (ks. kohta 4.4).

Lihavat potilaat:

Lihavien potilaiden, sairaalloisen lihavat potilaat (painoindeksi \geq 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.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (2–17-vuotiaat):

Sugammadex Qilu 100 mg/ml voidaan laimentaa pitoisuuteen 10 mg/ml, jotta annostarkkuutta lapsipotilaiden hoidossa voidaan parantaa (ks. kohta 6.6).

Tavallinen kumoaminen:

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

Annosta 2 mg/kg suositellaan rokuronin salpausvaikutuksen kumoamiseen T2-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.

Antotapa

Sugammadeksi annetaan laskimoon boluksena annettavana kertainjektiona. Bolusinjektio annetaan nopeasti, 10 sekunnin kuluessa potilaalla jo olevaan laskimoinfuusiolinjaan (ks. kohta 6.6).

Sugammadeksiä on annettu kliinisissä tutkimuksissa vain bolusinjektiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Normaalin anestesian- ja hermo-lihassalpausten jälkeisen 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 koehenkilöitä 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 annoksien 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=3 519) ja tutkimuksen, johon osallistui 1 184 lonkkamurtuman / suuren tekonivelleikkauksen läpikäynyttä potilasta, 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-vitamiiniantagonistien, fraktioimattoman hepariinin, pienimolekyylisten hepariinijohdannaisien, rivaroksabaanin ja dabigatraanin 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 hyytymismekanismien 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 koagulaatioparametrejä.

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 sugammadeksiä):

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

Hermo-lihassalpauksen alkaminen saattaa viivästyä alkaen vasta jopa noin 4 minuutin kuluttua, ja hermo-lihassalpauksen kesto saattaa lyhentyä jopa noin 15 minuuttiin, kun annetaan uudelleen rokuroniannos 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 sugammadeksilla toteutetun salpauksen tavallisen kumoamisen jälkeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Jos lyhyempi odotusaika on tarpeen, uuteen hermo-lihassalpaukseen tulee käyttää rokuroniannosta 1,2 mg/kg.

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

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

Jos hermo-lihassalpausta tarvitaan ennen kuin suositeltu odotusaika on kulunut, on käytettävä **muuta kuin steroidaalista hermo-lihasliitoksen salpaajaa**. Depolarisoivan hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen vaikutus saattaa alkaa odotettua hitaammin, koska suureen osaannikotiinireseptoreista voi vielä olla kiinnittyneenä hermo-lihasliitosta 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 hermo-lihassalpaus kumottiin kliinisissä tutkimuksissa tarkoituksellisesti kesken anestesian, toisinaan havaittiin merkkejä anestesian kevenemisestä (liikehtimistä, yskimistä, kasvojen liikkeitä ja hengityspotken imemistä).

Jos hermo-lihassalpaus 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 minuutteja sen jälkeen kun sugammadeksia on annettu hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamiseen. Bradykardia voi joskus johtaa sydämenpysähdykseen (katso kohta 4.8). Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hemodynaamisten muutosten varalta hermo-lihasliitosta 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:

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

Muiden hermo-lihassalpaajien kuin rokuronin tai vekuronin vaikutuksen kumoaminen:

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

Sugammadeksia 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 sugammadeksin 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:

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 9,7 mg natriumia per ml, mikä vastaa 0,5 %: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 sugammadeksin ja muiden lääkevalmisteiden välisen sitoutumisen affiniteettiin, ei-kliinisiin kokeisiin, kliinisiin tutkimuksiin ja simulaatioihin, joissa käytetyissä malleissa huomioitiin hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden farmakodynaamiset vaikutukset sekä hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden ja sugammadeksin 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).

Sugammadeksin tehoon mahdollisesti vaikuttavat yhteisvaikutukset (syrjäytymisestä johtuvat):

Tiettyjen lääkevalmisteiden antaminen sugammadeksin jälkeen saattaa ainakin teoriassa syrjäyttää rokuronin tai vekuronin sugammadeksista. 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 7,5 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 sugammadeksimolekyylisistä saattaa tapahtua. Lääkärien on huomioitava, että T_4/T_1 -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 T_4/T_1 -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, lääkäreitä 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 pienemiseen (34 % AUC-arvosta) vastaavassa määrin kuin silloin, jos päivittäinen ehkäisytablettiannos otetaan 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 ehkäisymenetelmää 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, hermolihassalpauksen uusiutumisen mahdollisuuteen on kiinnitettävä erityistä huomiota. Katso rokuronin tai vekuronin tuoteinformaatiosta 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 INR-ajan [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 dabigatranin 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sugammadeksin 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 sugammadeksi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa sugammadeksin on havaittu erittyvän rintamaitoon. Altistuminen syklodekstriineille suun kautta on yleensä vähäistä eikä imettävälle lapselle odoteta aiheutuvan vaikutuksia, jos imettävä äiti on saanut kerta-annoksen. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sugammadeksihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sugammadex Qilu annetaan leikkauspotilaille yhtäaikaan hermolihasliitosta 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 3 519 koehenkilöä käsittävän yhdistetyn vaiheen I–III turvallisuustietokannan perusteella. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa koehenkilöt saivat anesteetteja ja/tai hermo-lihasliitosta salpaavia lääkkeitä (1 078 koehenkilöä 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	Lääkeaineyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Anestesiaan liittyvä hengitysteiden komplikaatio Anestesian komplikaatio (ks. kohta 4.4) Toimenpiteeseen liittyvä hypotensio Toimenpiteeseen liittyvä komplikaatio

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkeaineyliherkkyysoireet:

Muutamilla potilailla ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä on esiintynyt yliherkkyysoireita, 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 sugammadexia.

Näihin reaktioihin liittyviä oireita ovat: punoitus, urtikaria, punoittava ihottuma, (vaikea) hypotensio, takykardia, kielen turvotus, nielun turvotus, bronkospasmi ja keuhkojen ahtaumat. Vaikeat yliherkkyysoireet 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 hengityslieki.

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 minuutteja sugammadexin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hermostuslihassalpauksen uusiutuminen:

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin 0,20 prosentin esiintyvyys hermostuslihassalpauksen uusiutumiseen, kun koehenkilöitä hoidettiin rokuronilla tai vekuronilla, ja kun sugammadexia annettiin hermostuslihassalpauksen syvyyden mukaisella annostuksella (N=2 022). Havainto perustui hermostuslihassalpausten seurantaan tai kliinisiin merkkeihin (ks. kohta 4.4).

Tietoa terveistä vapaaehtoisista:

Lääkeaineyleherkkyyden esiintyvyyttä tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat jopa kolme annosta lumelääkettä (N=76), sugammadexia 4 mg/kg (N=151) tai sugammadexia 16 mg/kg (N=148). Sokkoutettu komitea vahvisti epäillyt yliherkkyydetapaukset. Vahvistettujen yliherkkyyksien esiintymistiheys oli lumelääkeryhmässä 1,3 %, 4 mg/kg sugammadexia saaneilla 6,6 % ja 16 mg/kg sugammadexia saaneilla 9,5 %. Lumelääkettä tai 4 mg/kg sugammadexia saaneilla ei raportoitu anafylaksiaa. Yksittäinen vahvistettu anafylaksiatapaus raportoitiin ensimmäisen 16 mg/kg sugammadexiannoksen jälkeen (esiintyvyys 0,7 %). Ei ollut merkkejä, että yliherkkyyden esiintyvyys tai vaikeusaste lisääntyisi sugammadexin toistuvan annon yhteydessä.

Aikaisemmassa tutkimuksessa, jossa oli samankaltainen asetelma, oli kolme vahvistettua anafylaksiatapusta, kaikki 16 mg/kg sugammadexiannoksen jälkeen (esiintyvyys 2,0 %). Yhdistetyssä vaiheen 1 tietokannassa yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tai hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) ja useammin sugammadexia 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 bronkospasmi-ilmaantumisen mahdollisuudesta, kuten hoidettaessa kaikkia potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt keuhkokomplikaatioita.

Pediatriset potilaat

2–17-vuotiailla lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa sugammadexin (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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yksi annoksella 40mg/kg vahingossa tapahtunut yliannostus, josta ei aiheutunut merkittäviä haittavaikutuksia. Sugammadeksi annettiin enintään annoksina 96 mg/kg ihmisellä tehdyissä siedettävyystutkimuksissa. 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) selvittämissä 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 mikrogrammaa/kg neostigmiiniä satunnaisessa järjestyksessä. Aika sugammadeksin tai neostigmiinin annon aloittamisesta T_4/T_1 -suhteen palautumiseen arvoon 0,9 oli:

Taulukko 3: Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta syvän hermolihaskliitosta salpaavan vaikutuksen aikana (salpausvaikutuksen PTC-lukema 1–2) rokuronin tai vekuronin jälkeen T_4/T_1 -suhteen palautumiseen arvoon 0,9

Hermosto- ja lihaskliitosta salpaava lääkeaine	Hoito-ohjelma	
	Sugammadeksi (4 mg/kg)	Neostigmiini (70 mikrogrammaa/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 mikrogrammaa/kg neostigmiiniä 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 vekuroniin annon jälkeen T₄/T₁-suhteen palautumiseen arvoon 0,9

Hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine	Hoito-ohjelma	
	Sugammadeksi (2 mg/kg)	Neostigmiini (50 mikrogrammaa/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

Rokuroniin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamista sugammadeksilla verrattiin sisatrakuurin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumoamiseen neostigmiinilla.

T₂-supistusvasteen palautuessa annettiin sugammadeksiannos 2 mg/kg tai neostigmiiniannos 50 mikrogrammaa/kg.

Rokuroniin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus kumoutui sugammadeksilla nopeammin kuin sisatrakuurin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus neostigmiinilla:

Taulukko 5: Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta T₂-supistusvasteen palautumisen yhteydessä rokuronin tai sisatrakuurin 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 mikrogrammaa/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 -suhde arvoon 0,9	T ₄ /T ₁ -suhde arvoon 0,8	T ₄ /T ₁ -suhde 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. Yhdessä tutkimuksessa sugammadeksiä annettiin rokuronilla aiheutetun salpauksen jälkeen, kun PTC-lukemat olivat 1–2 (4 mg/kg; N=68); toisessa tutkimuksessa sugammadeksiä annettiin T₂-supistusvasteen palauduttua (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 lääkettä 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-suhde oli vähintään 0,9, oli 2 mg/kg sugammadeksiä saaneiden ryhmässä merkitsevästi nopeampaa kuin neostigmiiniryhmässä (geometrisen keskiarvo 2 mg/kg sugammadeksiä saaneiden ryhmässä 1,6 minuuttia ja neostigmiiniryhmässä 7,5 minuuttia, geometristen keskiarvojen suhde 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 tutkituissa 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 hoidon aikaisten rytmihäiriöiden (sinusbradykardia, sinustakykardia tai muut sydämen rytmihäiriöt) ilmaantuvuutta sugammadeksin antamisen jälkeen. Sugammadeksiä (2 mg/kg, 4 mg/kg tai 16 mg/kg) saaneilla potilailla hoidon aikaisten rytmihäiriöiden ilmaantuvuus oli yleisesti ottaen samanlainen kuin neostigmiinillä (50 mikrogrammaa/kg,

enimmäisannos enintään 5 mg) ja glykopyrrolaatilla (10 mikrogrammaa/kg, enimmäisannos enintään 1 mg). Luokkien 3 ja 4 potilaiden haittavaikutusprofiili 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

Sugammadexin farmakokineettiset muuttujat on määritetty kompleksin sitoutumattoman ja kompleksin sitoutuneen sugammadexin pitoisuuksien kokonaismäärästä. Potilaiden anestesian aikana farmakokineettisten muuttujien, kuten puhdistuma ja jakautumistilavuus, oletetaan olevan samat sekä kompleksin sitoutumattomalla että kompleksin sitoutuneella sugammadexilla.

Jakautuminen:

Sugammadexin havaittu vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 11–14 litraa aikuisilla potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta (perustuen konventionaaliseen, tilamallittomaan farmakokineettiseen analyysiin). Sugammadexi tai sugammadexin ja rokuronin kompleksi eivät sitoudu plasman proteiineihin eivätkä punasoluihin, mikä on osoitettu ihmisellä miehen plasma- ja kokoverinäytteessä *in vitro*.

Sugammadexin kinetiikka on lineaarinen annoksilla 1–16 mg/kg, kun se annetaan bolusannoksena laskimoon.

Biotransformaatio:

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

Eliminaatio:

Aikuisilla nukutetuilla potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, sugammadexin 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 sugammadexia. Alle 0,02 % annoksesta erittyi ulosteiden tai uloshengitysilman kautta. Sugammadexin 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. Sugammadexin pitoisuudet plasmassa olivat samankaltaisia ensimmäisen tunnin ajan annostelusta, minkä jälkeen pitoisuudet laskivat nopeammin verrokki-ryhmässä. Kokonaisaltistus sugammadexille pidentyi aiheuttaen 17 kertaa suuremman altistuksen potilaissa, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin pieniä määriä sugammadexia vielä 48 tunnin kuluttua annostelusta. Toisessa tutkimuksessa verrattiin keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita potilaisiin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Sugammadexin 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 sugammadexin pitoisuuksia ei havaittu enää 7 päivän kuluttua lääkkeen antamisesta.

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

Valitut potilaan ominaispiirteet		Ennustetut farmakokineettisten muuttujien keskiarvot (CV*%)		
Väestötiedot	Munuaistoiminta	Puhdistuma	Vakaan tilan	Eliminaatio-
Ikä	Kreatiniinipuhdistuma	(ml/min)	jakautumistilavuus	puoliintumisaika

Paino	(ml/min)				(l)	(h)
Aikuinen	Normaali		100	84 (24)	13	2 (22)
40-vuotias 75 kg	Heikentynyt	Lievä	50	47 (25)	14	4 (22)
		Keski- vaikea	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)
		Keski- vaikea	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)
		Keski- vaikea	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)
		Keski- vaikea	18	12 (25)	6	7 (24)
		Vaikea	6	3 (26)	6	25 (25)
Varhais- lapsuus	Normaali		39	24 (25)	3	2 (22)
4-vuotias 16 kg	Heikentynyt	Lievä	19	11 (25)	3	4 (23)
		Keski- vaikea	12	6 (25)	3	7 (24)
		Vaikea	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV = Vaihteluerroin (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. Sugammadeksi-altistus suureni annoksesta riippuvaisella lineaarisella tavalla todellisen painon tai ihannepainon mukaisen annostelun jälkeen. Farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sairaalloisen lihaviin 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

Kloorivetyhappo 3,7 % (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Verapamiilin, ondansetronin ja ranitidiinin on raportoitu olevan fysikaalisesti yhteensopimattomia.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Pakkauksen ensimmäisen avaamisen ja valmisteen laimentamisen jälkeen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2–25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml tai 5 ml liuosta lasisessa (tyypin I) injektiopullossa, joka on suljettu klooributyylikumitulpalla, alumiinimuovikorkilla ja repäisysinetillä.

Pakkauskoot: 10 x 2ml:n injektiopulloa ja 10 x 5 ml:n injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sugammadex Qilu 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 Qilu -valmisteen ja muiden lääkevalmisteiden annon välillä.

Käyttö pediatrialle potilaille

Sugammadex Qilu voidaan laimentaa lapsipotilaille käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia pitoisuuteen 10 mg/ml (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
planta 8, 28046 – Madrid,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39794

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sugammadex Qilu 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller sugammadexnatrium motsvarande 100 mg sugammadex.

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

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

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller upp till 9,7 mg/ml natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar och färglös till svagt guldfärgad lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna: reversering av neuromuskulär blockad som har inducerats med rokuronium eller vekuronium.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sugammadex ska endast administreras av, eller under övervakande av, en 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:

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 T_4/T_1 -kvoten till 0,9 är cirka 3 minuter (se avsnitt 5.1).

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

Användning av den rekommenderade dosen för normalreversering ger en något snabbare mediantid för återhämtningen av T_4/T_1 -kvoten till 0,9 med rokuronium jämfört med neuromuskulär blockad som har 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 T_4/T_1 -kvoten till 0,9 på cirka 1,5 minut förväntas (se avsnitt 5.1).

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

Återadministrering av sugammadex:

I de ytterst sällsynta fall då neuromuskulär blockad 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.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

Användning av sugammadex rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter på njurdialys ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) (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 ($\text{kreatininclearance} \geq 30$ och $< 80 \text{ ml/min}$): dosrekommendationerna är desamma som för vuxna utan nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter:

Efter administrering av sugammadex vid återkomsten av T_2 efter blockad med rokuronium, så är mediantiden för återhämtning av T_4/T_1 -kvoten till 0,9 hos vuxna (18–64 år) 2,2 minuter, hos äldre (65–74 år) 2,6 minuter och hos betydligt äldre (75 år eller mer) 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 ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), 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 bör behandlas med stor försiktighet (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar (2–17 år):

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

Rutinreversering:

En dos sugammadex på 4 mg/kg kroppsvikt rekommenderas för reversering efter blockad med rokuronium om återhämtning åtminstone har nått 1–2 PTC.

En dos på 2 mg/kg kroppsvikt rekommenderas för reversering efter blockad med rokuronium vid återkomsten av T₂ (se avsnitt 5.1).

Omedelbar reversering:

Omedelbar reversering till barn och ungdomar har inte undersökts.

Nyfödda och spädbarn:

Det finns bara begränsad erfarenhet av sugammadex till spädbarn (30 dagar till 2 år) och nyfödda (yngre än 30 dagar) har inte studerats. Därför rekommenderas inte sugammadex till nyfödda och spädbarn tills mer data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Sugammadex ska ges intravenöst som en bolusinjektion. Bolusinjektionen ska ges snabbt, inom 10 sekunder, i en existerande perifer venväg (se avsnitt 6.6). Sugammadex har bara getts som en bolusinjektion i de kliniska prövningarna.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Övervakning 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 på 0,20 % baserat på neuromuskulär övervakning 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 med 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 postoperativ 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 anestesologen bedöma om nyttan överväger den potentiella risken för blödningskomplikationer och ta hänsyn till tidigare blödningar hos patienten och den typ av kirurgiskt ingrepp som planeras. Om sugammadex ges till dessa patienter rekommenderas att man monitorerar hemostas och koagulationsparametrar.

Väntetider för återadministrering av neuromuskulärt blockerande medel efter reversering med sugammadex:

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

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

Tillslagstiden för den neuromuskulära blockaden kan 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 normal reversering 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 på 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, inklusive de som kräver dialys (se avsnitt 5.1).

Ytlig anestesi:

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

Om neuromuskulär blockad reverseras, samtidigt som anestesi fortsätter, ska man ge ytterligare doser av anestesimedlet och/eller opioider 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 monitoreras noggrant med avseende på hemodynamiska förändringar under och efter reversering av neuromuskulär blockad. Behandling med antikolinerga medel, såsom 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 effekten 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 bensylisokinolinium.

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 (inklusive anafylaktiska reaktioner) kan uppträda och vidta nödvändiga åtgärder för detta (se avsnitt 4.8).

Natrium:

Detta läkemedel innehåller upp till 9,7 mg natrium per ml, motsvarande 0,5 % 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 bindingsaffiniteten 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 preoperativt 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 försent, 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-orala** 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 serumprogesterontester. Påverkan på detta test ses vid plasmakoncentrationer av sugammadex på 100 mikrogram/ml (högsta 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 (\leq 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).

Pediatrisk 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 bröstmjölk. Djurstudier har visat att sugammadex utsöndras i mjölk från djur. Oral exponering av cyklohextrin 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 Qilu har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell 2: Biverkningsstabell

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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)]

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsöverkänslighetsreaktioner:

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har förekommit hos några patienter och frivilliga personer (för information om friska frivilliga personer, se Information om friska frivilliga personer nedan). I kliniska prövningar på kirurgiska patienter har dessa reaktioner rapporterats som mindre vanliga 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 övervakning 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 1-studier rapporterades biverkningar som ansågs vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mycket vanliga ($\geq 1/10$) och mer frekventa bland patienter som behandlades med sugammadex än i placebogruppen, vilka inkluderar dysgeusi (10,1 %), huvudvärk (6,7 %), illamående (5,6 %), urtikaria (1,7 %), klåda (1,7 %), yrsel (1,6 %), kräkningar (1,2 %) och buksmärta (1,0 %).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Lungpatienter:

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

Pediatrisk 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 monitorera läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna rapporterades ett fall av oavsiktlig överdos, med 40 mg/kg, utan några signifikanta biverkningar. I en human toleransstudie administrerades sugammadex i doser upp till 96 mg/kg. Inga dosrelaterade biverkningar eller allvarliga biverkningar rapporterades. Sugammadex kan elimineras med hjälp av hemodialys med ett filter med hög flödes hastighet men 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 tillgänglig 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 dosresponsstudier med rokuroniuminducerad blockad (0,6, 0,9, 1,0 och 1,2 mg/kg av rokuroniumbromid med och utan underhållsdosering) och vekuroniuminducerad blockad (0,1 mg/kg av vekuroniumbromid med och utan underhållsdosering) vid olika tider/djup av blockaden. I dessa studier såg man ett tydligt dosrespons samband.

Klinisk effekt och säkerhet:

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

Normal reversering – djup neuromuskulär blockad:

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

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

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

Normal reversering – måttlig neuromuskulär blockad:

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

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

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

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 mikrogram/kg)
Rokuronium		
N	48	48
Median (minuter)	1,4	17,6
Intervall	0,9–5,4	3,7–106,9
Vekuronium		
N	48	45
Median (minuter)	2,1	18,9
Intervall	1,2–64,2	2,9–76,2

Reversering med sugammadex av neuromuskulär blockad som inducerats med rokuronium jämfördes med reversering med neostigmin av neuromuskulär blockad som inducerats med cisatrakurium. Vid återkomsten av T_2 gav man en dos på 2 mg/kg av sugammadex eller 50 mikrogram/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 T_2 efter rokuronium eller cisatrakurium till återhämtning av T_4/T_1 -kvoten till 0,9

Neuromuskulärt blockerande medel	Behandlingsregim	
	Rokuronium och sugammadex (2 mg/kg)	Cisatrakurium och neostigmin (50 mikrogram/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 T_1 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 PTC (4 mg/kg; N = 68). I den andra studien administrerades sugammadex vid återkomst av T₂ (2 mg/kg; N = 30). Återhämtning från blockad var något längre för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter utan nedsatt njurfunktion. Ingen bestående neuromuskulär blockad eller återkomst av neuromuskulär blockad rapporterades för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Patienter med sjuklig obesitas:

I en studie med 188 patienter som diagnostiserats med sjuklig obesitas undersöktes tid för återhämtning från måttlig eller djup neuromuskulär blockad inducerad av rokuronium eller vekuronium. Patienterna fick 2 mg/kg eller 4 mg/kg sugammadex för lämplig nivå av blockaden och doserades enligt faktisk kroppsvikt eller idealvikt på ett randomiserat och dubbelblint sätt. Sammanslaget 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 mikrogram/kg upp till 5 mg maximal dos) + glykopyrrolat (10 mikrogram/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 cirka 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*-prover med humanplasma 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 elimineringsväg.

Eliminering:

Halveringstiden för elimineringen ($t_{1/2}$) av sugammadex hos vuxna sövda patienter med normal njurfunktion är cirka 2 timmar och beräknad plasmaclearance är omkring 88 ml/min. I en massbalansstudie 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 eliminering av rokuronium som komplex.

Speciella populationer:

Nedsatt njurfunktion och ålder:

I en farmakokinetisk studie 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 svårt njurfunktion.

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	Kreatininclearance (ml/min)					
Kroppsvikt						
Vuxen	Normal		100	84 (24)	13	2 (22)
40 år	Nedsatt funktion	Mild	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Måttlig	30	28 (24)	14	7 (23)
		Svår	10	8 (25)	15	24 (25)
Äldre	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
75 år	Nedsatt funktion	Mild	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		Måttlig	30	28 (25)	14	7 (23)
		Svår	10	8 (25)	15	24 (24)
Ungdom	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
15 år	Nedsatt funktion	Mild	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Måttlig	29	24 (24)	11	6 (24)
		Svår	10	7 (25)	11	22 (25)

Utvalda patientkaraktäristika				Medelvärde för prediktiva farmakokinetiska parametrar (CV*%)		
Barn	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 år	Nedsatt funktion	Mild	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Måttlig	18	12 (25)	6	7 (24)
		Svår	6	3 (26)	6	25 (25)
Yngre barn	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
4 år	Nedsatt funktion	Mild	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Måttlig	12	6 (25)	3	7 (24)
		Svår	4	2 (25)	3	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

Saltsyra 3,7 % (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 5 ml lösning i injektionsflaskor av typ I-glas förslutna med en gummipropp av klorbutyl med en kapsyl av aluminium och plast med "flip-off"-förslutning.

Förpackningsstorlekar: 10x2 injektionsflaskor och 10x5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sugammadex Qilu 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 (t.ex. med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %)) mellan administrering av Sugammadex Qilu och andra läkemedel.

Användning i den pediatrika populationen.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40,

planta 8, 28046 – Madrid

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39794

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.10.2022