

# bridion®

## sugammadeksi

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bridion 100 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 100 mg:aa sugammadeksiä.  
2 ml sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 200 mg:aa sugammadeksiä.  
5 ml sisältää sugammadeksinatriumia vastaten 500 mg:aa sugammadeksiä.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Apuaine(et):

Yksi ml sisältää 9,7 mg natriumia (ks. kohta 4.4).

### 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.

Lapsipotilaat: Lapsille ja nuorille sugammadeksiä suositellaan ainoastaan rokuronilla aiheutetun salpauksen tavalliseen kumoamiseen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Sugammadeksiä tulee annostella ainoastaan anestesia- ja sedatiivien toimesta tai anestesia- ja sedatiivien valvonnassa. Hermo-lihasliitoksen asianmukaisen seuranta- ja hoito-ohjelman käyttöä suositellaan hermo-lihassalpauksesta palautumisen seuraamiseen. Normaalin anestesian jälkeisen käytännön mukaisesti potilaan tilan seuraamista heti leikkauksen jälkeen suositellaan odottamattomien tapahtumien, kuten salpauksen uusiutumisen, varalta (ks. kohta 4.4). Kun tietyt lääkevalmisteita, jotka saattavat aiheuttaa lääkeaineen syrjäytymiseen johtavia yhteisvaikutuksia, annostellaan parenteraalisesti 6 tunnin kuluessa sugammadeksin annostelusta, tulee potilaalle ilmaantuvia merkkejä ja salpauksen uusiutumisesta seurata (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta.

Suosittelun annos ei riipu annetusta anestesiasta.

Sugammadeksiä voi käyttää rokuronin tai vekuronin hermo-lihasliitosta eriaikaisesti 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 palautumiseen arvoon 0,9 on noin 3 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Sugammadeksiannosta 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 sugammadeksiannosta 16 mg/kg. Kun boluksena annetaan rokuronibromidiannoksen 1,2 mg/kg jälkeen annetaan 3 minuuttia myöhemmin 16 mg/kg sugammadeksiä, ajan mediaanin  $T_4/T_1$ -suhteen palautumisessa arvoon 0,9 voidaan odottaa olevan noin 1,5 minuuttia (ks. kohta 5.1).

Suosittelun antamiseen vekuronin salpausvaikutuksen kumoamiseksi välittömästi sugammadeksin avulla ei ole tietoa.

Sugammadeksiannoksen antaminen uudelleen:

Jos salpaus 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 hermo-lihasliitoksen toiminnan palautuminen.

Rokuronin tai vekuronin antaminen uudelleen sugammadeksin jälkeen:

24 tunnin odotusaika on huomioitava (ks. kohta 4.4).

Lisätiedot erityisryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta:

Lievä ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\geq 30$ ,

mutta  $< 80$  ml/min): suositusannos on sama kuin muille aikuisille.

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

Iäkkäät potilaat:

Kun sugammadeksiä annettiin  $T_2$ -supistusvasteen palaututtua rokuronin salpausvaikutuksen jälkeen, ajan mediaani  $T_4/T_1$ -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 annossuositusta kuin muille aikuisille voidaan noudattaa (ks. kohta 4.4).

Lihavat potilaat:

Lihavien potilaiden sugammadeksiannos perustuu todelliseen painoon. Suositusannos on sama kuin muille aikuisille.

Maksan vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty tutkimuksia, joten vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava erittäin varovainen (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat:

Tiedot lapsipotilailta ovat vähäiset (ainoastaan yksi tutkimus rokuronilla aiheutetun salpauksen kumoamisesta siitä, kun  $T_2$ -supistusvaste ilmaantuu uudelleen).

Lapset ja nuoret:

Rokuronin salpausvaikutuksen tavalliseen kumoamiseen siitä, kun  $T_2$ -supistusvaste ilmaantuu uudelleen, suositellaan lapsille ja nuorille (2–17-vuotiaille) sugammadeksiannostusta 2 mg/kg. Muita tavallisia vaikutuksen kumoamistilanteita ei ole tutkittu eikä suosituksia sen vuoksi anneta ennen kuin saadaan lisätieto.

Välitöntä kumoamista ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla eikä sitä siksi suositella ennen kuin saadaan lisätieto.

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

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 suoraan laskimoon tai potilaalla jo olevaan laskimoinfuusiolinjaan (ks. kohta 6.6). Sugammadeksiä on annettu kliinisissä tutkimuksissa vain boluksena annettavana kertainjektiona.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengitystoimintojen seuranta palautumisen aikana:

Potilaan hengityksen tukeminen ventilaation avulla on välttämätöntä, kunnes potilaan spontaani hengitys palautuu hermo-lihassalpauksen 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.

Salpauksen uusiutuminen:

Kliinisissä tutkimuksissa salpauksen raportoitiin uusiutuneen pääasiassa, kun käytettiin optimaalisia annoksia pienempiä annoksia (annosmäärittäytutkimuksissa). Jotta hermo-lihassalpauksen uusiutuminen voidaan estää, salpauksen tavalliseen tai välittömään kumoamiseen on käytettävä suositeltuja annoksia (ks. kohta 4.2).

Vaikutus hemostaasiin

Vapaaehtoisilla suoritetussa tutkimuksessa sugammadeksiannokset 4 mg/kg ja 16 mg/kg pidensivät aktivoitua osittain tromboplastiiniaikaa (aPTT) ja protombiiniaikaa (PT) 17–22%.

Kaikissa tapauksissa tämä lievä pidentymisen oli lyhykestoinen ( $< 30$  minuuttia). Kliiniset tietokannan perusteella ( $n=1738$ ) sugammadeksin 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 pidentymisen) K-vitamiiniin antagonistien, fraktioimattoman hepariinin, pienimolekyylisten hepariini johdannaisten, 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 kumariini johdannaisia 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 sugammadeksia annetaan näille potilaille, suositellaan seuraamaan hemostaasi- ja koagulaatioparametrejä. Odotusajat ennen hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen antamista uudelleen, kun vaikutus on kumottu sugammadeksilla:

Jos rokuronia tai vekuronia joudutaan antamaan uudelleen, suositellaan odottamaan 24 tuntia.

Jos hermo-lihassalpausta tarvitaan ennen kuin suositeltu odotusaika on kulunut, on käytettävä **muuta kuin steroidaalista hermo-lihasliitoksen salpaajaa.**

Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sugammadeksin tai sugammadeksin ja rokuronin kompleksin erittyminen oli hidastunut, mutta näillä potilailla ei kuitenkaan ollut merkkejä hermo-lihassalpausten uusiutumisesta. Pienestä joukosta dialyysihoidoa tarvitsevista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista saadut tiedot viittaavat siihen, että hemodialyysi pienentää plasman sugammadeksipitoisuutta vaihtelevasti. Sugammadeksin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei suositella.

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

Mahdolliset yhteisvaikutukset:

- Vaikutusta heikentävät yhteisvaikutukset:

Tiettyjen lääkevalmisteiden vaikutus voi heiketä, kun plasman (vapaa) pitoisuus pienenee sugammadeksin annon vuoksi (ks. kohta 4.5, hormonaaliset ehkäisyvalmisteet).

Jos tällainen tilanne havaitaan, lääkäreitä kehoitetaan harkitsemaan tilanteen mukaan lääkevalmisteen antamista uudelleen, terapeutisesti samanlaisen (mieluiten eri kemialliseen luokkaan kuuluvan) lääkevalmisteen antamista ja/tai muun kuin lääkehoidon käyttämistä.

- Lääkeaineen syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset:

Tiettyjen lääkevalmisteiden antaminen sugammadeksin jälkeen saattaa ainakin teoriassa syrjäyttää rokuronin tai vekuronin sugammadeksista. Sen seurauksena saatetaan havaita salpausten 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 salpausten uusiutumisesta on seurattava tarkoin (noin 15 minuutin ajan), kun toista lääkevalmistetta on annettu parenteraalisesti kuuden tunnin kuluessa sugammadeksin annon jälkeen. Lääkeaineen syrjäytymisestä johtuvia yhteisvaikutuksia odotetaan tämän hetkisten tietojen perusteella esiintyvän vain muutamien lääkeaineiden yhteydessä (toremifeeni ja fusidiinihappo, ks. kohta 4.5).

Kevyt anestesia:

Kun hermo-lihassalpaus kumottiin kliinisissä tutkimuksissa tarkoituksellisesti kesken anestesian, toisinaan havaittiin merkkejä anestesian kevenemisestä (liikehtimistä, yskimistä, kasvojen liikkeitä ja hengitysputken imemistä). Jos hermo-lihassalpaus kumotaan anestesiaa jatkettaessa, anesteetteja ja/tai opioideja on annettava lisäannos kliinisen tilan mukaisesti.

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.

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 bentsyyliisokinoliiniyhdisteiden, 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 salpausten kumoamisessa suositellaan välttämään.

Palautumisen viivästyminen:

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

Lääkeaineyhiterkkyysreaktiot:

Lääkärin on oltava valmistautunut lääkeaineyhiterkkyysreaktioiden mah-

dollisuuteen (mukaan lukien anafylaktiset reaktiot) ja huomioitava tarvittavat varotoimet (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joiden ruokavaliossa on natriumrajoitus:

Yksi ml liuosta sisältää 9,7 mg natriumia. 23 mg:n natriumannoksen katsotaan olevan ”natriumiton”. Jos potilaalle on annettava enemmän kuin 2,4 ml liuosta, tulee tämä ottaa huomioon, jos potilaalla on ruokavaliossa natriumrajoitus.

QTc-ajan piteneminen:

Kaksi perusteellista QTc-tutkimusta (N=146), jotka kumpikin tehtiin tajuisaan olevilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä osoittivat, ettei sugammadeksin käyttöön yksinään tai yhdessä rokuronin tai vekuronin kanssa liity QTc-ajan pitenemistä. Yksitahoisen 95 prosentin luottamusvälin ylempät rajat QTc-ajan erolle lumelääkkeeseen verrattuna olivat selvästi alle 10 ms:n marginaalin jokaisena 12–13 arvioajankohtana molemmissa tutkimuksissa. Kliinisessä tutkimusohjelmassa ilmoitettiin joitakin QTc-ajan pitenemistapauksia (QTc > 500 ms tai QTc-aika piteni > 60 ms) kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat sugammadeksia yhdistelmänä sevofluraanin tai propofolin kanssa. Anestesian aikana annetaan useita lääkevalmisteita, jotka voivat pidentää QTc-aikaa (esim. sevofluraani). Tavalliset varotoimet sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi on huomioitava.

**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 vaikutuksia heikentäviä (sitoutumisesta johtuvia) yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois (lääkeaineen syrjäytymiseen johtavia haettava vaikutuksia ei odoteta esiintyvän).

Sugammadeksin tehoon mahdollisesti vaikuttavat yhteisvaikutukset (ks. myös kohta 4.4):

Toremifeeni:

Käytettäessä toremifeenia, jolla on suhteellisen suuri affiniteettivakio ja jonka pitoisuus plasmassa on suhteellisen suuri, vekuronin tai rokuronin syrjäytymistä sugammadeksikompleksista saattaa tapahtua. T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>-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<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>-suhteen palautumisessa arvoon 0,9. Leikkauksen jälkeen hermolihassalpausten uusiutuminen ei ole odotettavissa, sillä fusidiinihapon infuusio kestää useita tunteja ja pitoisuudet veressä kumuloidutvat 2-3 päivän ajan. Sugammadeksiannoksen antaminen uudelleen, ks. kohta 4.2.

Muiden lääkevalmisteiden tehoon mahdollisesti vaikuttavat yhteisvaikutukset (ks. myös kohta 4.4):

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet:

Sugammadeksiannoksen 4 mg/kg ja progesteriinin yhteisvaikutuksen ennakointiin johtavan progesteriiniaktiivisuuden pienenemiseen (34% AUC-arvosta) vastaavassa määrin kuin silloin, jos päivittäisen ehkäisytablettiannoksen ottaminen unohtuu ja se otetaan 12 tuntia myöhässä, mikä saattaa johtaa ehkäisytehon heikkenemiseen. Estrogeenin yhteydessä tämän vaikutuksen odotetaan olevan heikompi. Sen vuoksi sugammadeksiannoksen antamisen boluksena katsotaan vastaavan **ehkäisytablettien** yhden päiväannoksen ottamista jättämistä (yhdistelmävalmisteen tai pelkkää progesteriiniä sisältävän). Jos sugammadeksia annetaan samana päivänä kuin ehkäisytabletteja otetaan, katso ehkäisytablettien pakkauselosteesta annetut ohjeet annoksen ottamista jäämiseen 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 pakkauselosteesta annetut ohjeet.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:

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

Vapaaehtoisilla suoritettussa tutkimuksessa sugammadeksiannokset 4 mg/kg ja 16 mg/kg pidensivät aktivoitua osittain trombolysiinistä (aPTT) ja protrombiinista (PT) 17–22%. Kaikissa tapauksissa tämä lievä pidentyminen oli lyhykestoinen (< 30 minuuttia).

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

Lapsipotilaat

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut aikuisilla esiintyvät yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huo-

mioitava myös lapsipotilaiden yhteydessä.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

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.

Ei tiedetä, erittykö sugammadeksi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa sugammadeksin on havaittu erittyvän maitoon. Syklodekstriinit imeytyvät yleensä heikosti suun kautta eikä imettävälle lapselle odoteta aiheutuvan vaikutuksia, jos imettävä äiti on saanut kerta-annoksen. Sugammadeksiä voidaan käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Sugammadeksin turvallisuutta on arvioitu noin 1 700 potilasta ja 120 vapaaehtoista koehenkilöä käsittävän yhdistetyn turvallisuustietokannan perusteella. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia, makuhäiriöitä (metallinen tai karvas maku), havaittiin lähinnä 32 mg/kg tai suurempien sugammadeksiannosten jälkeen.

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Lääkeaineyliherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)
Vammat ja myrkytykset	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Anestesian komplikaatiot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ei-toivottu tajuiisuus anestesian aikana
Hermosto	Hyvin yleinen (≥ 1/10) vapaaehtoisilla koehenkilöillä	Makuhäiriö

Lääkeaineyliherkkyysoireet:

Muutamilla potilailla ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä on esiintynyt yliherkkyysoireita. 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 sugammadeksiä. Näihin reaktioihin liittyviä oireita ovat: punoitus, urtikaria, punoittava ihottuma, (vaikea) hypotensio, takykardia sekä kielen ja nielun turvotus.

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 hengitysputken imeminen. Ks. kohta 4.4 kevyt anestesia.

Tajuiisuus:

Muutamien sugammadeksiä saaneiden potilaiden on raportoitu olleen tajuihinsa anestesian aikana. Syy-yhteys sugammadeksiin on epävarma. Salpauksen uusiutuminen:

Yhdistettyjen vaiheen I–III tutkimusten tietokantojen perusteella, joissa oli mukana lumelääkeryhmä, hermo-lihasliitoksen toiminnan seurannassa mitatun salpauksen uusiutumisen esiintyvyys oli 2% sugammadeksin annon jälkeen ja 0% lumelääkeryhmässä. Lähes kaikki nämä tapaukset havaittiin annosmääritystutkimuksissa, joissa käytettiin optimaalisia annoksia pienempiä annoksia (alle 2 mg/kg) (ks. kohta 4.4).

#### Lisätietoja erityisistä potilasryhmistä

Keuhkosairauksia sairastavat:

Yhdessä kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli aiemmin esiintynyt keuhkokomplikaatioita, ilmoitettiin kahdella potilaalla esiintyneen bronkospasmeja valmisteeseen mahdollisesti liittyvänä haittavaikutuksena, eikä syy-yhteyttä voitu täysin sulkea pois. Lääkärin on oltava tietoinen bronkospasmin ilmaantumisen mahdollisuudesta, kuten hoidettaessa kaikkia potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt keuhkokomplikaatioita.

#### Lapsipotilaat

Suppean tietokannan tiedot viittaavat siihen, että sugammadeksin turvallisuusprofiili (enintään 4 mg/kg) on lapsipotilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

#### 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 siedettävyydetutkimuksissa. Annokseen liittyviä haittavaikutuksia tai vakavia haittavaikutuksia ei todettu.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, 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) selvitävissä 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 vekuronian saavaan ryhmään. Viimeisen rokuroni- tai vekuronianannon jälkeen salpausvaikutuksen saavutettua PTC-lukeman 1–2 annettiin 4 mg/kg sugammadeksiä tai 70 mikrog/kg neostigmiiniä satunnaisessa järjestyksessä. Aika sugammadeksin tai neostigmiinin annon aloittamisesta  $T_4/T_1$ -suhteen palautumiseen arvoon 0,9 oli:

Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta syvän hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen aikana (salpausvaikutuksen PTC-lukema 1–2) rokuronin tai vekuronin jälkeen  $T_4/T_1$ -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 vekuronian saavaan ryhmään. Viimeisen rokuroni- tai vekuronianannon jälkeen  $T_2$ -supistusvasteen palautumisen yhteydessä annettiin 2 mg/kg sugammadeksiä tai 50 mikrog/kg neostigmiiniä satunnaisessa järjestyksessä. Aika sugammadeksin tai neostigmiinin annon aloittamisesta  $T_4/T_1$ -suhteen palautumiseen arvoon 0,9 oli:

Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta  $T_2$ -supistusvasteen palautumisen yhteydessä rokuronin tai vekuronin annon jälkeen  $T_4/T_1$ -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.  $T_2$ -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:

Aika (minuuttia) sugammadeksin tai neostigmiinin annosta  $T_2$ -supistusvasteen palautumisen yhteydessä rokuronin tai sisatrakuriumin annon jälkeen  $T_4/T_1$ -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 hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen (1,2 mg/kg) kumoutumiseen sugammadeksilla (16 mg/kg, 3 minuuttia myöhemmin).

Aika (minuuttia) rokuronin ja sugammadeksin tai suksinyylikoliinin annosta 10 prosentin  $T_1$ -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 annettun sugammadeksiannoksen 16 mg/kg palautumisajoksi: Aika (minuuttia) 3 minuuttia rokuronin jälkeen annetusta sugammadeksi-

annoksesta  $T_4/T_1$ -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

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

### Jakautuminen:

Sugammadexin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 11–14 litraa. Sugammadexi tai sugammadexin ja rokuronin kompleksit 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.

### Metabolia:

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

### Eliminaatio:

Sugammadexin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 1,8 tuntia ja plasman puhdistuman arvioidaan olevan 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:

**lääkkäät ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:**

Tyypillisten iäkkäiden ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden farmakokineettiset muuttujat, jotka perustuvat farmakokineettiseen mallintamiseen, esitetään seuraavassa:

Tyypillinen potilas (paino 75 kg)		Puhdistuma (ml/min)	Vakaan tilan jakautumistilavuus (litraa)	Eliminaation puoliintumisaika (tuntia)
Aikuinen (40-vuotias)	Normaali kreatiniinipuhdistuma: 100 ml/min	88 (25,0%)	11,4 (22,9%)	1,8 (32,9%)
Aikuinen (40-vuotias)	Lievä munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma: 50 ml/min	71 (23,6%)	11,4 (23,0%)	2,2 (33,3%)
Aikuinen (40-vuotias)	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma: 30 ml/min	28 (24,4%)	11,4 (23,5%)	5,2 (32,9%)
lääkä (75-vuotias)	Normaali kreatiniinipuhdistuma: 80 ml/min	80 (24,0%)	13,5 (24,4%)	2,4 (34,9%)
lääkä (75-vuotias)	Lievä munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma: 50 ml/min	72 (24,5%)	13,2 (24,2%)	2,6 (34,6%)
lääkä (75-vuotias)	Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, kreatiniinipuhdistuma: 30 ml/min	28 (24,7%)	13,4 (23,8%)	6,1 (36,5%)

Taulukossa on esitetty keskiarvo ja vaihtelukerroin (%).

### Lapsipotilaat:

lältään 0–17-vuotiaiden lapsipotilaiden (n=51) farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Alle 18-vuotiaiden potilaiden jakautumistilavuus ja puhdistuma suurenevät iän mukana. Vaihtelu lapsipotilaiden plasman sugammadexipitoisuuksissa oli samankaltainen kuin vaihtelu aikuispotilailla. Yhteenveto kahden tyypillisen lapsipotilaan farmakokineettisistä muuttujista esitetään seuraavassa:

Sugammadexin farmakokineettiset muuttujat tyypillisillä lapsipotilailla		
Farmakokineettinen muuttuja	Lapsi (ikä: 8 vuotta)	Nuori (ikä: 15 vuotta)
Eliminaation puoliintumisaika (tuntia)	0,9	1,7
Vakaan tilan jakautumistilavuus (litraa)	3,1	9,1
Puhdistuma (ml/min)	41	71

### 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.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Sugammadexi poistuu useimmista elimistä nopeasti. Rotilla havaittiin kuitenkin valmisteen jäämiä luissa ja hampaissa. Todennäköisin reversiibeliin sitoutumiseen liittyvä yhdiste on hydroksiapatiitti, joka on näiden kudosten epäorgaaninen soluväliaine. Nuorilla aikuisilla ja sukukypsillä rotilla tehdyt prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, etteivät tällaiset jäämät vaikuta haitallisesti hampaiden väriin eivätkä luun laatuun, rakenteeseen, uusiutumisenopeuteen ja kehittymiseen. Nuorilla rotilla havaittiin etuhampaissa valkeahkoa värjäytymää ja kiilteen muodostumishäiriöitä toistuvan annon yhteydessä, kun altistus oli 48–480-kertainen annoksesta 4 mg/kg aiheutuvaan kliniseen altistukseen nähden.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo 3,7% ja/tai 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

3 vuotta.

Pakkauksen ensimmäisen avaamisen ja valmisteen laimentamisen jälkeen 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 jäätää. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiksi laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskootti)

Yhteen käyttökertaan tarkoitettu tyyppi I lasinen injektiopullo on suljettu harmaalla klooributyylimuovipulpan, alumiinipuristekorkilla ja repäisyseinillä. Injektiopullon kumitulppa ei sisällä lateksia.

Pakkauskootti: 10 injektiopulloa á 2 ml ja 10 injektiopulloa á 5 ml.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos Bridion annetaan saman laskimoinfuusiolinjan kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa, on tärkeää huuhdella laskimoinfuusiolinja riittävän hyvin (esim. 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridiliuoksella) Bridionin ja muiden lääkevalmisteiden annon välillä riippumatta siitä, onko valmisteen yhteensopivuus tai yhteensopimattomuus Bridionin kanssa osoitettu.

Sugammadexi 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 laktatiliuos, Ringerin liuos, 50 mg/ml (5%) glukoosi 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridissa.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYNTILUVAN HALTJA

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

## 8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/466/001

EU/1/08/466/002

## 9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25. heinäkuuta 2008

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.11.2010

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>



MSD, Keilaranta 3, 02150 Espoo, puh. (09) 804 650

[www.msd.fi](http://www.msd.fi)