

倍帝恩®注射液 100 毫克/毫升 Bridion® 100 mg/ml Solution for Injection

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 025300 號

MSD-000015769-TW-20210826
CCDS-MK8616-SOI-092020

1. 品名

倍帝恩注射液 100 毫克/毫升

2. 成分組成

2 毫升含有相當於 200 毫克 sugammadex 的 sugammadex sodium

欲知全處方，請見第 6.1 節

賦形劑：

每毫升含 9.7 毫克 sodium(請見第 4.4 節)

3. 劑型

注射液(注射劑)

透明無色~微黃色的溶液

pH 值介於 7-8，滲透壓介於 300-500 mOsm/kg

4. 臨床特性

4.1 適應症

用於成人因rocuronium或vecuronium誘導神經肌肉阻斷的逆轉藥物。

用於 2 歲以上兒童及青少年族群因 rocuronium 或 vecuronium 誘導神經肌肉阻斷的常規逆轉藥物。

4.2 劑量與投與方法

僅能由麻醉醫師或在麻醉醫師監督下施用 sugammadex。建議使用適當神經肌肉監測技術來監控神經肌肉傳導阻滯的恢復狀況(請見第 4.4 節)。

Sugammadex 的建議劑量係以欲逆轉之神經肌肉傳導阻斷的嚴重程度而定。

此建議劑量與麻醉療法無相依關係。

Sugammadex 可用於逆轉由 rocuronium 或 vecuronium 所引起的不同程度神經肌肉傳導阻斷：

成年人

常規逆轉：

如果至少在 rocuronium 或 vecuronium 所引起之阻滯後的 1-2 強直刺激後計數時達到恢復的話，則建議使用劑量為 4 mg/kg，而 T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的中間時間約為 3 分鐘(請見第 5.1 節)。

如果至少在 rocuronium 或 vecuronium 引起之阻滯後 T₂ 再現時才開始自然恢復的話，則建議使用劑量為 2 mg/kg，T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的中間時間約為 2 分鐘(請見第 5.1 節)。

與 vecuronium 引起之神經肌肉傳導阻滯相比，就常規逆轉使用建議劑量而言，rocuronium 所引起的神經肌肉傳導阻滯之 T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的中間時間較短(見第 5.1 節)。

立即逆轉 Rocuronium 引起的傳導阻滯：

如果臨床上必須立即逆轉施用 rocuronium 所引起之傳導阻滯的話，則建議使用 16 mg/kg sugammadex。在單次 1.2 mg/kg rocuronium bromide 劑量後 3 分鐘立即給予 16 mg/kg sugammadex 時，預期 T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的中間時間約為 1.5 分鐘(見第 5.1 節)。

就立即逆轉 vecuronium 所引起之傳導阻滯而言，目前並無任何建議使用 sugammadex 的資料。

重覆施用 sugammadex：

在最初投予一劑 2 mg/kg 或 4 mg/kg sugammadex 之後復發手術後神經肌肉傳導阻滯(請見第 4.4 節)的例外狀況下，建議重複投予一劑 4 mg/kg sugammadex。在投予第二劑 sugammadex 之後，應密切監控病人的狀況，以確定神經肌肉功能持續恢復。

Sugammadex 後重覆施用 rocuronium 或 vecuronium：

使用 Sugammadex 逆轉後重覆施用 rocuronium 或 vecuronium 的等待時間(請見第 4.4 節)。

關於特殊族群的額外資訊

腎功能不全：

針對輕度及中度腎功能不全(肌酸酐廓清率≥30 及 <80 ml/min)病人：建議劑量等同腎功能正常的成年人的建議劑量。

不建議對重度腎功能不全病人(包括需要洗腎的病人[CrCl ₂ < 30 ml/min])施用 sugammadex(請見第 4.4 節)。

針對重度腎功能不全病人的臨床研究尚無法提供足夠安全性資訊，以支持供這些病人使用 sugammadex。(請見第 5.1 節)。

老年病人：

以 rocuronium 誘導傳導阻滯後，於 T₂ 再現時投予 sugammadex 之後，T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的中間時間在成人(18-64 歲)為 2.2 分鐘，在高齡成人(65-74 歲)為 2.6 分鐘，在極高齡成人(75 歲[含]以上)為 3.6 分鐘。即便老年人的恢復時間有較慢的傾向，仍應遵循與成人相同的建議劑量(請見第 4.4 節)。

肥胖病人：

在肥胖病人身上，包括病態性肥胖病人(身體質量指數≥40 kg/m²)，sugammadex 的劑量應以實際體重為主。應遵守適用於成年人的相同建議劑量。

肝功能不全：

針對輕度~中度肝功能不全病人：因為 sugammadex 主要由腎臟排出，因此不需調整劑量。

未針對肝病病人進行相關研究，因此治療重度肝功能不全病人時必須特別謹慎。當有重度肝功能不全或凝血功能障礙伴有肝功能不全病人，考慮使用 sugammadex 時，應小心謹慎使用(請見第 4.4 節)。

小兒科及青少年族群：

兒童和青少年 (2 歲及以上)：

可以使用 sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)將 100 毫克/毫升的 Bridion 稀釋至 10 mg / ml，以提高小兒族群給藥的正確性 (請見 6.6 節)。

- 為配製所需的劑量，將含有 200 mg sugammadex (100 mg/mL)的 Bridion 2-mL 單劑量小瓶的 2 mL 小瓶中的所有內容物，無菌轉移到含有 18 mL 0.9% sodium chloride 注射液的瓶子 (或靜脈輸液袋) 中，以達到 10 mg/mL sugammadex 的最終濃度。
- Bridion 注射液是一種不含防腐劑的單劑量無菌溶液。丟棄小瓶中任何未使用的部分。
- 如果不立即使用，稀釋後的溶液可以在冷藏 (5°C ; 41°F) 或室溫 (25°C ; 77 °F) 下保存長達 48 小時。

常規逆轉：

如果至少在 rocuronium 或 vecuronium 所引起之阻滯後的 1-2 次強直刺激後計數時達到恢復的話，則建議使用劑量為 4 mg/kg。

T₂ 再現時，使用 rocuronium 或 vecuronium 引起的阻滯，則建議使用劑量為 2 mg / kg (請見第 5.1 節)。

立即逆轉：

未對兒童和青少年的立即逆轉進行研究。

給藥方式

利用單次靜脈注射 sugammadex，施用單次注射時應儘速完成，在 10 秒鐘內注入現存的靜脈注射管線中(請見第 6.6 節)。在 sugammadex 的臨床試驗中，僅以單次注射的形式進行過調查。

4.3 禁忌

對活性成份或任何賦形劑過敏(請見第 6.1 節)。

4.4 警告及注意事項

神經肌肉傳導阻滯之後，和常規的麻醉後處置一樣，建議在剛完成手術後期間應監控病人是否發生不良事件，包括神經肌肉傳導阻滯復發。

恢復時監控呼吸功能：

除非神經肌肉傳導阻滯恢復後已可適當自發性呼吸，否則必須強制對病人施行呼吸支持。

萬一拔管後神經肌肉傳導阻滯復發的話，應提供適當的呼吸支持。即便神經肌肉傳導阻滯已完全恢復，其他在手術中或手術後所使用的藥物亦可能造成呼吸抑制，而需要呼吸支持。

凝血作用：

在一項志願者，sugammadex 劑量為 4 mg/kg 和 16 mg/kg 研究中，活化部分凝血活酶時間(aPTT)分別延長了 17 及 22%，凝血酶原時間(PT)(INR，國際標準化凝血酶原時間比值)分別延長了 11 及 22%。

這些有限的平均 aPTT 與 PT(INR)延長的期間並不長(小於 30 分鐘)。根據臨床資料庫(總數=3519)，sugammadex 單獨使用或與抗凝血劑併用，與手術前或手術後出血併發症的發生率，沒有臨床相關的影響。

在一項特別針對 1184 位同時使用抗凝血劑治療之外科病人所進行的研究中，使用 sugammadex 4 mg/kg 時的 aPTT 與 PT(INR)有小幅而短暫的延長現象，但這不能解釋成使用 sugammadex 時的出血風險會較一般療法升高。

在體外試驗中，將 sugammadex 與維生素 K 拮抗劑、傳統肝素、低分子量類肝素、rivaroxaban 及 dabigatran 併用時，aPTT 與 PT 有額外延長的現象。

由於目前尚未系統性地研究過較 sugammadex 4 mg/kg 更高之劑量下的出血風險，因此，對已知患有凝血疾病的病人及正在使用抗凝血劑的病人，如果使用 16 mg/kg 之劑量的 sugammadex，應依據常規的臨床實務密切監測凝血參數。

對於正在接受抗凝血治療病人，考慮使用 sugammadex 時，應小心謹慎。

無法排除增加出血危險的病人：

- 具遺傳性維生素 K 依賴性凝血因子的缺陷；
- 具已存在凝血疾病；
- 正使用對香豆素(Coumarin)衍生物及國際標準凝血時間比(INR)大於 3.5；
- 使用抗凝劑病人其 sugammadex 劑量為 16 mg/kg。

如果這些病人有使用 sugammadex 的醫療需要，麻醉醫師需決定，是否治療利益超過考慮病人出血病史和手術類型所產生出血併發症的可能風險。如果病人使用 sugammadex，建議需監測其止血和凝血參數。

神經肌肉傳導阻滯復發：

在針對使用 rocuronium 或 vecuronium 治療之受試者投予劑量符合神經肌肉傳導阻滯深度之 sugammadex 的臨床研究中(N=2022)，以神經肌肉監測結果或臨床證據為依據，所觀察到的神經肌肉傳導阻滯復發的發生率為 0.20%。使用較建議劑量低的劑量可能會導致開始逆轉後復發神經肌肉傳導阻滯的風險升高，因此並不建議使用這種劑量(請見第 4.2 節與第 4.8 節)。

以 sugammadex 逆轉後再次施用神經肌肉阻斷劑的等待時間：

表一：常規逆轉(sugammadex 劑量為 4 mg/kg)後再次施用 rocuronium 或 vecuronium：

最短等待時間	神經肌肉阻斷劑及施用劑量
5 分鐘	rocuronium 1.2 mg/kg
4 小時	rocuronium 0.6 mg/kg 或 vecuronium 0.1 mg/kg

在以 sugammadex 逆轉後的 30 分鐘內施用 rocuronium 1.2 mg/kg 時，開始產生神經肌肉阻斷作用的時間可能會延遲約 4 分鐘，且神經肌肉阻斷作用的持續時間可能會縮短約 15 分鐘。

根據藥物動力學模型，以 sugammadex 常規逆轉後再次施用 rocuronium 0.6 mg/kg 或 vecuronium 0.1 mg/kg，於輕度或中度腎功能不全病人的等待時間應為 24 小時。若等待的時間少於 24 小時，施用 rocuronium 以再次引起神經肌肉傳導阻滯的劑量應為 1.2 mg/kg。

立即逆轉(sugammadex 劑量為 16 mg/kg)後再次施用 rocuronium 或 vecuronium：

在這些極罕見的案例中，建議的等待時間為 24 小時。

若需使用神經肌肉阻斷劑但未超過等待時間，就應使用非類固醇類的神經肌肉阻斷劑。由於神經肌肉接合點仍有相當比例的菸鹼酸接受器被神經肌肉阻斷劑佔據，所以這些去極化性的神經肌肉阻斷劑之起始作用時間可能會較預期的慢。

腎功能不全：

不建議對重度腎功能不全病人施用 sugammadex，包括那些需要洗腎的病人(請見第 5.1 節)。

因藥物相互作用引起 rocuronium 或 vecuronium 藥效持續之處理：

使用可能造成加強神經肌肉傳導阻滯的藥物產品時，手術後應特別注意阻滯復發的可能性。欲知可能造成加強神經肌肉傳導阻滯的特定藥物產品清單時，請見 rocuronium 或 vecuronium 的仿單。如果觀察到阻滯復發的話，必須對病人施行機械通氣，並重覆施用 sugammadex (請見第 4.2 節)。

可能的作用：

- 捕捉作用(Capturing interactions)：

因為施用 sugammadex，所以某些藥品會因為(游離)血漿濃度減少而造成效果變差(見第 4.5 節，荷爾蒙避孕藥)。如果觀察到這類狀況的話，建議臨床醫師考慮再次施用此藥物產品、等值療效的藥物產品(最好來自不同化學種類)、亦或適當的非藥物介入治療。

- 置換作用：在給予 sugammadex 後再施用某些藥物，理論上，rocuronium 或 vecuronium 會從 sugammadex 上被置換。目前僅能預期少數藥品會有置換作用(toremifene 與 fusidic acid，請見第 4.5 節)，因此可以觀察到神經肌肉傳導阻滯復發。在此狀況中，必須對病人施行呼吸支持。如果以輸注方式給藥的話，應停止施用會引起置換作用的藥物。在預期可能發生置換作用的狀況中，施用 sugammadex 後 7.5 小時內以非口服方式施用另一種藥物產品之後，應謹慎監控病人是否出現神經肌肉傳導阻滯復發的徵兆(約長達 15 分鐘)。

淺麻醉：

在臨床試驗中，欲於麻醉中途逆轉神經肌肉傳導阻滯時，偶而會觀察到淺麻醉的徵兆(動作、咳嗽、怪相、與吮吸氣管插管)。

如果神經肌肉傳導阻滯已逆轉，而麻醉又必須持續的話，應依臨床指示投予額外劑量的麻醉劑及/或類鴉片劑(opioid)。

顯著的心搏徐緩：

在極少數的案例中，在施用 sugammadex 以逆轉神經肌肉傳導阻滯的數分鐘內，曾經觀察到有顯著的心搏徐緩。曾有心搏徐緩伴隨著心跳停止的案例被報導。(請見 4.8 節)因此在逆轉神經肌肉傳導阻滯的期間及之後，應該密切監控病人的血液動力學變化。如果臨床上觀察到重大的心搏徐緩，應該施用抗膽鹼製劑治療，例如 atropine。

肝功能不全：

肝臟不會代謝、亦不會排除 sugammadex；因此並未專門針對肝病病人進行過相關研究。治療重度肝病病人時應特別注意。如果肝功能不全伴隨有凝血功能障礙時，請參見凝血作用的資訊。

加護病房內的使用：

並未調查 sugammadex 對加護病房設施內接受 rocuronium 或 vecuronium 治療病人的效果。

逆轉 rocuronium 或 vecuronium 以外之神經肌肉阻斷劑的用途：

Sugammadex 不應用於逆轉非類固醇神經肌肉阻斷劑引起的阻滯狀況，如：succinylcholine 或 benzylisoquinolinium 化合物。

Sugammadex 不應用於逆轉 rocuronium 或 vecuronium 以外之類固醇神經肌肉阻斷劑所引起的阻滯狀況。

在逆轉 pancuronium 所引起的傳導阻滯方面的資料有限，不建議將 sugammadex 用於這種狀況。

恢復延遲：

與循環時間延長有關的狀況，包括心血管疾病、老年(關於老年人的恢復時間，請見第 4.2 節)、或水腫狀況(如重度肝功能不全)，都可能與恢復時間延長有關。

過敏反應：

臨床醫師應為過敏反應的可能性作準備，並採取必要的預防措施(見第 4.8 節)。

處於鈉飲食控制中的病人：

每毫升溶液中含有 9.7 毫克鈉。可將 23 毫克鈉的劑量視為“無鈉”。如果必須施用超過 2.4 毫升的話，病人必須考慮控制鈉飲食。

4.5 與其他藥物之交相互作用及各類型的交互作用

本章節的資訊係以 sugammadex 及其他藥物產品間之結合親和力、以神經肌肉阻斷劑模型為考量的非臨床實驗、臨床研究及模擬實驗、及神經肌肉阻斷劑與 sugammadex 間之藥物動力學交互作用為主。依據這些數據，預期與其他藥物產品並無明顯的臨床藥效學交互作用，除下述例外：

就 toremifene 和 fusidic acid 而言，無法排除臨床上相關的置換作用(預期不會出現臨床相關捕捉作用)。

就荷爾蒙避孕藥而言，無法排除臨床上相關的捕捉作用(預期不會出現置換作用)。

可能影響 sugammadex 效力的作用(同樣請見第 4.4 節)：

Toremifene：

就 toremifene 而言，和 sugammadex 相比較，其具有相對較高的結合親和力，並可能出現相對較高的血漿濃度，因此可能會將部份 rocuronium 或 vecuronium 自 sugammadex 複合物中置換出來。醫師應注意，在手術當日同時接受 toremifene 治療的病人身上，其 T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的時間可能會因此延遲。

Fusidic acid 的靜脈施藥：

術前使用 fusidic acid 可能會延遲 T₄/T₁ 比率恢復到 0.9 所需的時間。然而，神經肌肉傳導阻滯並不被預期會在術後再復發，因為 fusidic acid 的輸注速率需數個小時，並在血中累積 2 到 3 天。重覆施用 sugammadex(請見第 4.2 節)。

可能影響其他藥物產品效力的作用(同樣請見第 4.4 節)：

荷爾蒙避孕藥：

預期 4 mg/kg sugammadex 與 progestogen 間之互相作用會使 progestogen 的暴露量減少(藥物血中濃度曲線下面積 34%)，就像在晚 12 小時後再服用每日口服避孕藥劑量時所觀察到的減少量一樣，進而可能降低效力。就 estrogens 而言，預期的影響較少。因此可將施用單次 sugammadex 劑量視為漏服一次每日口服劑量的避孕類固醇(複方或僅 progestogen 單方)。如果在服用口服避孕藥當日施用 sugammadex 的話，在口服避孕藥的仿單上寫明可將其視為漏服一次口服避孕藥。至於使用非口服荷爾蒙避孕藥的話，病人在接下來的 7 天必須另外使用非荷爾蒙的避孕方法，請參考產品仿單上的建議事項。

對實驗室檢查之干擾：

一般 sugammadex 劑量不會干擾實驗室檢查，可能的例外包括血清 progesterone 分析。在 sugammadex 血漿濃度為 100 µg/ml(注射 8 mg/kg 後之最高血漿濃度)中可觀察到此干擾。對凝血時間的影響請參見 4.4 節。

4.6 懷孕、哺乳與生殖力

懷孕：

目前並無關於 sugammadex 暴露對懷孕影響的臨床資料。

動物研究並無法直接或間接指出對懷孕、胚胎/胎兒發展、分娩或產後發展的有害作用。對孕婦施用 sugammadex 時應特別謹慎。

哺乳：

無法得知 sugammadex 是否會分泌到人類乳汁中，但動物研究結果顯示 sugammadex 會分泌到乳汁中。一般而言，cyclodextrins 的口服吸收量很低，而且預期對哺餵母乳的產婦施用單一劑量時不會對乳兒產生任何影響。

對餵哺母乳的婦女投予 sugammadex 時應謹慎。

生殖力：

目前尚未研究過 sugammadex 對人類生殖力的影響。評估生殖力的動物研究並未發現任何有害的影響。

4.7 對駕駛及使用機械能力的影響

Bridion 對駕駛及操作機械的能力並無任何已知的影響。

4.8 不良反應

曾針對整合性第 I-III 期研究之安全性資料庫中的 3519 位受試者評估 sugammadex 的安全性。

在針對接受麻醉及/或使用神經肌肉阻斷劑之受試者(1078 位受試者投予 sugammadex，544 位投予安慰劑)所進行的整合性安慰劑對照試驗中，下列不良反應在使用 sugammadex 治療之受試者中的發生率≥2%，且至少為安慰劑組的兩倍：

表二：在整合性第 I-III 期安慰劑對照研究中，於接受麻醉及/或使用神經肌肉阻斷劑後投予本藥的受試者中，發生率≥2%且至少為安慰劑組之兩倍的不良反應與受試者比例

系統器官類別	不良反應 (選用術語)	Sugammadex (N=1078)	安慰劑 (N=544)
		%	%
外傷、中毒及手術併發症	麻醉氣道併發症	4	0
	麻醉併發症	3	<1
	手術低血壓	3	2
	手術併發症	2	1

在臨床研究中，麻醉或手術所引起之併發症的研究人員通報術語皆歸納於下列不良事件類別，包括：

麻醉氣道併發症：

麻醉氣道併發症包括抗拒氣管內管的反應、咳嗽、輕度抗拒反應、手術期間覺醒反應、麻醉程序或手術期間咳嗽、或麻醉程序相關病人自主呼吸。

麻醉併發症：

指的是神經肌肉功能恢復的麻醉併發症，包括：發生在麻醉程序或手術時的四肢或身體動作、或咳嗽；怪相；或氣管內管的吮吸動作。(請見第 4.4 節淺麻醉)。

手術併發症：

手術併發症包括咳嗽、心搏過速、心搏徐緩、移動、以及心跳速率升高。

特定不良反應的說明

神經肌肉傳導阻滯復發：

在針對使用 rocuronium 或 vecuronium 治療之受試者投予劑量符合神經肌肉傳導阻滯深度之 sugammadex 的臨床研究中(N=2022)，以神經肌肉監測結果或臨床證據為依據，所觀察到的神經肌肉傳導阻滯復發的發生率為 0.20% (請見第 4.4 節)。

藥物過敏反應：

一些病人和志願者(志願者的資訊，參見下面關於健康志願者資訊)有發現過敏反應，包括過敏性休克反應。在臨床試驗的開刀病人中，這些反應的報告並不常見，且上市後報告的頻率不清楚。這些由單獨的皮膚反應到嚴重的全身性反應反應不同(如過敏、過敏性休克)，且發生在未使用過 sugammadex 的病人。與這些反應有關的症狀包括：潮紅、蕁麻疹、紅斑疹、(嚴重的)低血壓、心動過速、舌頭腫脹、咽頭腫脹、支氣管痙攣及肺部阻塞。嚴重藥物過敏反應可能致死。

關於健康志願者的資訊：

一項隨機分組的雙盲研究曾針對重複投予3劑安慰劑(N=76)、sugammadex 4 mg/kg (N=151)或sugammadex 16 mg/kg (N=148)的健康志願者評估藥物過敏反應的發生率。疑似過敏反應的報告由盲性委員會進行判定。在安慰劑組、sugammadex 4 mg/kg 組及sugammadex 16 mg/kg組中，經判定確認之過敏反應的發生率分別為1.3%、6.6%及9.5%。並無任何在投予安慰劑或sugammadex 4 mg/kg後發生過敏性反應的報告。有一個在投予第一劑sugammadex 16 mg/kg後發生經判定確認之過敏性反應的單一病例(發生率為0.7%)。並無任何證據顯示重複投予sugammadex會升高過敏反應的發生頻率或嚴重度。

在早先的一項設計類似的研究中，有3個發生經判定確認之過敏性反應的病例，且皆發生於投予sugammadex 16 mg/kg之後(發生率為2.0%)。

在整合性第I期研究的資料庫中，被認為常見(≥1/100至<1/10)或極常見(≥1/10)，且在使用sugammadex治療之受試者中的發生頻率高於安慰劑組的不良反應，包括味覺障礙(10.1%)，頭痛(6.7%)，噁心(5.6%)，蕁麻疹(1.7%)，瘙癢(1.7%)，暈眩(1.6%)，嘔吐(1.2%)和腹痛(1.0%)。在經過整合的健康志願者中，最常見的不良反應為味覺障礙(10%)。

顯著的心搏徐緩：

在上市後研究中，極少數的案例曾被觀察到在施用 sugammadex 後數分鐘內，發生顯著的心搏徐緩及伴隨有心跳停止的心搏徐緩(請見第 4.4 節)。

關於特殊族群的額外資訊

肺病病人：

在上市後資料及一項以曾經出現肺部併發症之病人為研究對象的專一臨床試驗中，發現可能為相關不良事件的支氣管痙攣。醫師應意識到曾出現過肺部併發症的病人可能會出現支氣管痙攣。

病態性肥胖病人：

在一項專為病態性肥胖病人設計的臨床試驗中，安全性數據與整合性第 I-III 期研究中成年病人的情況相似 (請見表 2)。

嚴重全身性疾病的病人：

在一項美國麻醉醫師協會 (ASA) 評估為 3 級或 4 級病人 (患有嚴重全身性疾病的病人或患有持續對生命造成威脅的嚴重全身性疾病的病人) 的試驗中，這些 ASA 評估為 3 級或 4 級病人的安全性數據與整合性第 I-III 期研究中成年病人的情況相似 (請見表 2)，請見第 5.1 節。

小兒族群：

在一項針對 2 至 17 歲的小兒病人之隨機、活性對照研究中進行評估 Bridion 的安全性，其中有 242 人使用 Bridion 治療。在小兒病人中，不良事件發生率≥5%請見表三。安全性數據與在成人中觀察到的情況大體一致。

表三：小兒病人治療 7 天內，在一個或多個治療組中不良事件發生率≥5%的事件

	Sugammadex 2 mg/kg		Sugammadex 4 mg/kg	
	n	(%)	n	(%)
受試者人數	51		191	
有一個或更多不良事件	40	(78)	143	(75)
無特定不良事件	11	(22)	48	(25)
心臟疾患	5	(10)	16	(8)
心搏徐緩*	5	(10)	13	(7)
眼睛疾患	3	(6)	1	(1)
腸胃道疾患	8	(16)	35	(18)
噁心	1	(2)	12	(6)
嘔吐	4	(8)	20	(10)
外傷、中毒和手術併發症	34	(67)	121	(63)
切口部位疼痛	3	(6)	6	(3)
手術噁心	4	(8)	9	(5)
手術疼痛	30	(59)	111	(58)
手術嘔吐	3	(6)	5	(3)

*整合選用術語(preferred terms) 心搏徐緩及實性心搏徐緩

每位受試者針對符合的行跟列都會計算一次

系統器官類別或特定不良事件僅當其在一列或多列中的發生率，在四捨五入後符合表標題中的發生率標準時才會出現在此表中。

4.9 過量

在臨床研究中，報導指出一位病人意外服用過度劑量 40 mg/kg 但並未發生任何明顯的不良影響。在人類耐受性的研究中，施用的 sugammadex 劑量高達 96 mg/kg，未出現任何與劑量相關的不良事件或嚴重的不良事件。

高透量濾器(high-flux filter)的血液透析可以移除 sugammadex，但無法由低透量過濾器移除。根據臨床研究，在使用高透量濾器進行 3 至 6 個小時血液透析後，sugammadex

血漿中的濃度降低約 70%。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性

藥物治療族群：所有其他治療產品，ATC 代碼：V03AB35

作用機制：

Sugammadex 是一種經過修飾的 γ -cyclodextrin，而 γ -cyclodextrin 是一種選擇性肌肉鬆弛劑。其在血漿中會與神經肌肉阻斷劑 rocuronium 或 vecuronium 形成複合物，因此可減少與神經肌肉接合點內之菸鹼酸接受器結合的神經肌肉阻斷劑數量，進一步可逆轉 rocuronium 或 vecuronium 引起的神經肌肉傳導阻滯。

藥效學作用：

在 rocuronium 引起之傳導阻滯(有無維持劑量的 0.6、0.9、1.0 及 1.2 mg/kg rocuronium bromide)與 vecuronium 引起之傳導阻滯(有無維持劑量的 0.1 mg/kg vecuronium bromide)的劑量效應研究中，針對不同時間點/傳導阻滯程度所施用 sugammadex 的劑量範圍介於 0.5-16 mg/kg。在這些研究中，我們觀察到一個明確的劑量效應關聯性。

臨床效力與安全性：

可於使用 rocuronium 或 vecuronium bromide 後的數個不同時間點使用 sugammadex：

常規逆轉-深度神經肌肉傳導阻滯：

在一項樞紐試驗中，將病人隨機分配到 rocuronium 或 vecuronium 族群中。在最後一次使用 rocuronium 或 vecuronium 藥物後，在 1-2 強直刺激後計數(PTCs)時，以隨機順序使用 4 mg/kg sugammadex 或 70 mcg/kg neostigmine。從開始使用 sugammadex 或 neostigmine 到 T_4/T_1 比率恢復到 0.9 所需的時間為：

表四：在使用 rocuronium 或 vecuronium 後，處於深度神經肌肉傳導阻滯(1-2 強直刺激後計數)時，開始使用 sugammadex 或 neostigmine 到 T_4/T_1 比率恢復到 0.9 所需的時間(分鐘)

神經肌肉阻斷劑	治療療法	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmine (70 mcg/kg)
Rocuronium		
總數	37	37
中間值(分鐘)	2.7	49.0
範圍	1.2-16.1	13.3-145.7
Vecuronium		
總數	47	36
中間值(分鐘)	3.3	49.9
範圍	1.4-68.4	46.0-312.7

常規逆轉 - 中度神經肌肉傳導阻滯

在另一項樞紐性試驗中，將病人隨機分配到 rocuronium 或 vecuronium 族群中。在最後一次使用 rocuronium 或 vecuronium 藥物後 T_2 再現時，以隨機順序給予 2 mg/kg sugammadex 或 50 mcg/kg neostigmine。從開始使用 sugammadex 或 neostigmine 到 T_4/T_1 比率恢復到 0.9 所需的時間為：

表五：在使用 rocuronium 或 vecuronium 後 T_2 再現時開始使用 sugammadex 或 neostigmine 到 T_4/T_1 比率恢復到 0.9 所需的時間(分鐘)

神經肌肉阻斷劑	治療療法	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmine (50 mcg/kg)
Rocuronium		
總數	48	48
中間值(分鐘)	1.4	17.6
範圍	0.9 - 5.4	3.7 - 106.9
Vecuronium		
總數	48	45
中間值(分鐘)	2.1	18.9
範圍	1.2 - 64.2	2.9 - 76.2

將利用 sugammadex 逆轉 rocuronium 所引起的神經肌肉傳導阻滯與利用 neostigmine 逆轉 cis-atracurium 所引起的神經肌肉傳導阻滯進行比較。 T_2 再現時給予 2 mg/kg sugammadex 或 50 mcg/kg neostigmine 的劑量。與 neostigmine 逆轉 cis-atracurium 引起之神經肌肉傳導阻滯所需的時間相比，sugammadex 逆轉 rocuronium 引起之神經肌肉傳導阻滯所需的時間較短。

表六：在使用 rocuronium 或 cis-atracurium 後 T_2 再現時開始使用 sugammadex 或 neostigmine 到 T_4/T_1 比率恢復到 0.9 所需的時間(分鐘)

神經肌肉阻斷劑	治療療法	
	Rocuronium 與 sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atracurium 與 neostigmine (50 mcg/kg)
總數	34	39
中間值(分鐘)	1.9	7.2
範圍	0.7 - 6.4	4.2 - 28.2

立即逆轉

將自 succinylcholine 引起之神經肌肉傳導阻滯(1 mg/kg)恢復所需的時間與 sugammadex (16 mg/kg，3 分鐘後)逆轉由 rocuronium 引起之神經肌肉傳導阻滯(1.2 mg/kg)所需的時間進行比較。

表七：從使用 rocuronium 與 sugammadex 或 succinylcholine 到 T_1 恢復 10%所需的時間(分鐘)

神經肌肉阻斷劑	治療療法	
	Rocuronium 與 sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholine (1 mg/kg)
總數	55	55
中間值(分鐘)	4.2	7.1
範圍	3.5-7.7	3.7-10.5

一項匯整分析結果顯示，在 1.2 mg/kg rocuronium bromide 後施用 16 mg/kg sugammadex 所需的恢復時間如下：

表八：從服用 rocuronium 後 3 分鐘時施用 sugammadex 到 T_4/T_1 比率恢復成 0.9、0.8、或 0.7 所需的時間

	T_4/T_1 恢復到 0.9	T_4/T_1 恢復到 0.8	T_4/T_1 恢復到 0.7
總數	65	65	65
中間值(分鐘)	1.5	1.3	1.1
範圍	0.5-14.3	0.5-6.2	0.5-3.3

腎功能不全

在兩項開放研究中，比較有嚴重腎功能不全與腎功能正常的手術病人，使用 sugammadex 的療效和安全。在一項研究中，在使用 rocuronium 引起傳導阻滯 1-2

PTCs(4 mg/kg；病人數=68 位)使用 sugammadex；而在另一研究中，在 T_2 再現時(2 mg/kg，病人數=30 位)使用 sugammadex。有嚴重腎功能不全的病人從神經肌肉傳導阻滯中恢復，相對比腎功能正常的病人為長。在這些研究中，嚴重腎功能不全的病人並無發現殘存的神經肌肉傳導阻滯或神經肌肉傳導阻滯復發。

病態性肥胖病人：

一項針對 188 名被診斷為病態性肥胖(身體質量指數 ≥ 40 kg/m²)病人的試驗，研究由 rocuronium 或 vecuronium 所誘導的中度或深度神經肌肉阻斷的恢復時間。視阻斷程度，病人接受 2 mg/kg 或 4 mg/kg 的 sugammadex，依據實際體重或理想體重隨機、雙盲給藥，鼻整阻斷深度和神經肌肉阻斷劑，恢復到四連刺激(train-of-four, TOF)比率 ≥ 0.9 的時間中間值在依實際體重給藥的病人(1.8 分鐘)，統計上(p < 0.0001)顯著快於依理想體重給藥的病人(3.3 分鐘)。

嚴重全身性疾病的病人：

一項針對 331 名被評估為 ASA 3 級或 4 級病人的試驗，研究投與 Sugammadex 出現治療後心律不整(竇性心搏過緩、竇性心搏過速或其他心律不整)的發生率。病人接受 sugammadex(2 mg/kg、4 mg/kg 或 16 mg/kg)出現治療後心律不整的發生率與 neostigmine (50 μ g/kg 至最高劑量 5 mg)+glycopyrrolate (10 μ g/kg 至最高劑量 1 mg)相似。在 sugammadex 2 mg/kg 組中病人出現治療後竇性心搏過緩的百分比顯著低於 neostigmine 組(p=0.026)；在 sugammadex 2 mg/kg 和 4 mg/kg 組中病人出現治療後竇性心搏過速的百分比顯著低於 neostigmine 組(分別為 p=0.007 和 0.036)。ASA 3 級和 4 級病人的安全性數據與整合性 I-III 期研究中成年病人相似，因此不需要調整劑量，請見第 4.8 節。

小兒族群：

關於 2 至 17 歲小兒病人，比較 Bridion 與 Neostigmine 作為 rocuronium 或 vecuronium 所誘導的神經肌肉阻斷之逆轉劑的比較性試驗。在一項隨機、雙盲、活性對照的比較性試驗，評估由 rocuronium 或 vecuronium 所誘導的神經肌肉阻斷，並投與 sugammadex 或 Neostigmine 後恢復所需的時間。

該研究在 288 名 2 至 17 歲的被隨機分配小兒病人中進行，其中有 276 名病人接受治療(153 名男孩和 123 名女孩；ASA 分級：1、2 和 3 級；89.5% 是白種人；體重為 25 公斤；年齡中位數為 7 歲)

主要療效目標是藉由測量到四連刺激(TOF)比率 ≥ 0.9 的時間，評估 Bridion 對比於 neostigmine 從中度肌肉阻斷的恢復效果。在 2 至 17 歲小兒病人使用 Bridion 2 mg/kg (N=33) 組，恢復到四連刺激(TOF)比率 ≥ 0.9 的時間顯著快於 neostigmine 組(N=34) (從中度阻斷逆轉之幾何平均值：sugammadex 2mg/kg 組為 1.7 分鐘，neostigmine 組為 7.4 分鐘，幾何平均值比 0.22，95%CI (0.16，0.32))。療效在所有年紀的世代研究中(2 至 <6 歲；6 至 <12 歲；12 至 <17 歲)及使用的神經肌肉阻斷劑(rocuronium 和 vecuronium)，結果一致。

5.2 藥物動力學特性

利用 sugammadex 非複合結合物及複合結合物的濃度總和來計算 sugammadex 的藥物動力學參數。就麻醉對象體內的非複合結合物與複合結合物 sugammadex 而言，假設它們擁有相同的廓清率及分佈容積等藥物動力學參數。

分佈：

在腎功能正常的成年病人(根據傳統、非室性的藥物動力學分析)，觀察到 sugammadex 的穩態分佈容積約為 11-14 公升。Sugammadex 或 sugammadex 與 rocuronium 複合物都不會和血漿蛋白質或紅血球結合，其結果與使用男性人類血漿與全血的體外試驗結果相符。以靜脈注射單次劑量時，sugammadex 在 1-16 mg/kg 劑量範圍內呈現線性動力學。

代謝：

在臨床前及臨床實驗中，並未觀察到任何 sugammadex 的新陳代謝，僅觀察到以腎臟清除作為原型產物的排除途徑。

排除：

在腎功能正常的成年麻醉病人，sugammadex 的排除半衰期($t_{1/2}$)約為 2 個小時，而血漿廓清率約為 88 mL/min。一項質量平衡研究顯示 24 小時內可清除 $>90\%$ 的劑量，96% 的劑量被清除到尿液中，其中至少有 95% 為原型的 sugammadex。透過糞便或吐出的空氣排除的劑量少於 0.02% 的投與劑量。對健康志願者施用 sugammadex 會增加複合物形式 rocuronium 的腎臟清除量。

特殊族群

腎功能不全與年齡：

在一項藥物動力學研究中，比較有腎功能不全病人與腎功能正常病人，在施用 sugammadex 之後的前 1 小時，其 sugammadex 血漿中濃度是相似的，在這之後，控制組的血漿中濃度會下降的較快速。Sugammadex 總暴露量明顯延長，導致在重度腎功能不全的病人，其暴露量高於 17 倍。重度腎功能不全的病人投藥後至少 48 小時，可測得低濃度的 sugammadex。

另一項針對中度或重度腎功能不全之受試者與腎功能正常之受試者進行比較的研究顯示，隨著腎功能降低，sugammadex 的廓清率會漸進下降， $t_{1/2}$ 也會漸進延長。在中度及重度腎功能不全的受試者中，暴露量分別會高出 2 倍及 5 倍。在重度腎功能不全的受試者中，投藥 7 天後即無法再檢測出 sugammadex 的濃度。

依年齡與腎功能分層的 sugammadex 藥物動力學參數摘要如下表所示：

表九：

病人特性			平均預測 PK 參數(CV*%)			
人口統計學	腎功能		廓清率 (mL/min)	穩定狀態分佈體積(L)	排除半衰期(hr)	
	肌酸酐廓清率(mL/min)					
成人	正常		100	84 (24)	13	2 (22)
40 歲 75 公斤	不全	輕度	50	47 (25)	14	4 (22)
		中度	30	28 (24)	14	7 (23)
		重度	10	8 (25)	15	24 (25)
老年人	正常		80	70 (24)	13	3 (21)
75 歲 75 公斤	不全	輕度	50	46 (25)	14	4 (23)
		中度	30	28 (25)	14	7 (23)
		重度	10	8 (25)	15	24 (24)
青少年	正常		95	72 (25)	10	2 (21)
15 歲 56 公斤	不全	輕度	48	40 (24)	11	4 (23)
		中度	29	24 (24)	11	6 (24)
		重度	10	7 (25)	11	22 (25)

兒童	正常		60	40 (24)	5	2 (22)
9 歲 29 公斤	不全	輕度	30	21 (24)	6	4 (22)
		中度	18	12 (25)	6	7 (24)
		重度	6	3 (26)	6	25 (25)
兒童	正常		39	24 (25)	3	2 (22)
4 歲 16 公斤	不全	輕度	19	11 (25)	3	4 (23)
		中度	12	6 (25)	3	7 (24)
		重度	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=變異係數

性別：

未觀察到性別差異。

種族：

在一項以健康日本人與白種人為實驗對象的研究中，在臨床藥物動力學參數方面並未觀察到任何臨床相關差異。資料有限，故無法指出黑人或非裔美國人在藥物動力學參數方面的差異。

體重：

成年人與老年人的群體藥物動力學分析結果顯示廓清率及分佈容積與體重在臨床上並無關聯性。

肥胖：

在一項針對病態性肥胖病人的臨床研究中，根據實際體重(n=76)或理想體重(n=74)投與 2 mg/kg 和 4 mg/kg 的 sugammadex。

sugammadex 的暴露量，無論根據實際體重或理想體重給藥，都與劑量呈線性增加，其臨床藥物動力學參數在病態性肥胖病人和一般病人之間並無臨床相關差異。

5.3 臨床前安全性資料

由於 sugammadex 係供單劑使用，且不具基因毒性，因此並未進行致癌性研究。

在 500 mg/kg/day 的劑量下，sugammadex 並不會損害公鼠或母鼠的生育力，此劑量所達到的全身暴露量要比人類在建議劑量下所達到的暴露量高出約 6 至 50 倍。此外，在以大鼠和狗所進行的 4 週毒性研究中，雄性與雌性動物的生殖器官皆未出現任何形態變化。Sugammadex 對大鼠或兔子都不具致畸性。

Sugammadex 在臨床前試驗的動物體內可快速廓清，但曾在幼鼠的骨骼及牙齒中發現殘留的 sugammadex。以青壯大鼠與成熟大鼠所進行的臨床前研究顯示，sugammadex 並不會對牙齒顏色或骨骼品質、骨骼結構或骨骼代謝造成不良的影響。Sugammadex 對骨折癒合及骨骼再塑作用並無任何影響。

6. 製劑特性

6.1 賦形劑

3.7%鹽酸溶液或氫氧化鈉(用於調整 pH 值)作為注射針劑的水。

注射用水

6.2 配伍禁忌

此項藥物產品不可與其他藥物產品混用，除第 6.6 節所提及的那些藥物產品外。報導指出在物理學上與 verapamil、ondansetron、及 ranitidine 不相容。

6.3 架儲期

請見外盒標示。

已證明首次開啟及稀釋後在 5-25°C 下的化學及物理穩定性可達 48 小時。從微生物觀點來看，稀釋後的產品應立即使用。如果未立即使用的話，除非在有控制通風的無菌狀況下進行稀釋，使用前之儲存時間與條件為使用者的責任，而且通常在 5-8°C 下不應超過 24 小時。

6.4 儲存時注意事項

儲存於 30°C 以下。切勿冷凍。避免光線直射。在未避光存放的情況下，本品應於 5 天內使用。

欲知稀釋藥物產品的儲存條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器本質與容量

以灰色氯化丁基橡膠塞子密封的單次使用第 I 類玻璃小瓶，具螺旋蓋與易拉封條。

玻璃小瓶的橡膠塞子不含乳膠。

包裝：

2 毫升：玻璃小瓶。100 支以下盒裝。

6.6 關於處置及其他處理的特殊預防措施

可將 Bridion 注入含有下述靜脈注射溶液的靜脈輸注管線：9 mg/ml 氯化鈉(0.9%)溶液、50 mg/ml 葡萄糖(5%)溶液、4.5 mg/ml 氯化鈉(0.45%)與 25 mg/ml 葡萄糖(2.5%)溶液、林格氏乳酸鹽溶液、林格氏液、9 mg/ml 氯化鈉(0.9%)中含 50 mg/ml 葡萄糖(5%)。在投予 Bridion 及投予其他藥物之間，應充分沖洗輸注管線(例如使用 0.9%氯化鈉)。應依據規定處置任何未使用的產品或廢棄材料。

兒童族群的使用

可以使用 sodium chloride 9 mg/ml (0.9%)將 100 毫克/毫升的 Bridion 稀釋至 10 mg / ml，以提高小兒族群給藥的正確性。

版本：Sep 2020

製造廠 N. V. Organon

廠址：Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, The Netherlands

廠商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段 106 號 12 樓