

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Sugamadeks Kalceks 100 mg/ml raztopina za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 100 mg sugamadeksa v obliki natrijevega sugamadeksata.  
Ena viala z 2 ml raztopine vsebuje 200 mg sugamadeksa v obliki natrijevega sugamadeksata.  
Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 500 mg sugamadeksa v obliki natrijevega sugamadeksata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Celokupna količina natrija je do 9,7 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.  
pH vrednost raztopine je med 7 in 8.  
Osmolalnost je med 300-500 mosmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, ki je nastala po uporabi rokuronija ali vekuronija, pri odraslih.

Za pediatrično populacijo: sugamadeks je pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, priporočljiv le za rutinsko prekinitev z rokuronijem dosežene živčnomišične blokade.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Sugamadeks lahko daje le anesteziolog ali se ga daje pod nadzorom anesteziologa.  
Priporočamo uporabo ustrezne tehnike za nadzor popuščanja živčnomišične blokade (glejte poglavje 4.4).  
Priporočeni odmerek sugamadeksa je odvisen od stopnje mišične relaksacije, ki jo je treba prekiniti.  
Priporočeni odmerek sugamadeksa ni odvisen od vrste anestezije.  
Sugamadeks lahko uporabljamo za prekinitev različnih stopenj mišične relaksacije, dosežene z rokuronijem ali vekuronijem:

##### **Odrasli**

##### Rutinska prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa

Če je po blokadi živčnomišičnega prenosa z rokuronijem ali vekuronijem izmerjena stopnja mišične relaksacije najmanj 1-2 PTC (Post-Tetanic Counts) po tetanični stimulaciji, priporočamo odmerek

sugamadexa 4 mg/kg. Mediana vrednost časa, ki je potreben, da se razmerje  $T_4/T_1$  povrne na 0,9, znaša okoli 3 minute (glejte poglavje 5.1).

Sugamadex v odmerku 2 mg/kg priporočamo, če pride do spontanega popuščenja z rokuronijem ali vekuronijem povzročene živčnomišične blokade, pri čemer pride vsaj do ponovnega pojava  $T_2$ .

Mediana vrednost časa, ki je potreben, da se razmerje  $T_4/T_1$  povrne na 0,9, znaša okoli 2 minuti (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi priporočenih odmerkov zdravila za rutinsko prekinitvev živčnomišične blokade dosežemo nekoliko krajši čas (mediana vrednost) do povrnitve razmerja  $T_4/T_1$  na 0,9 pri z rokuronijem povzročeni blokadi kot pri z vekuronijem povzročeni živčnomišični blokadi (glejte poglavje 5.1).

#### Takojšnja prekinitvev z rokuronijem povzročene blokade

Če je iz kliničnih razlogov potrebna takojšnja prekinitvev živčnomišične blokade po uporabi rokuronija, priporočamo uporabo sugamadexa v odmerku 16 mg/kg. Če se sugamadex v odmerku 16 mg/kg uporabi 3 minute po dajanju bolusa rokuronijevega bromida v odmerku 1,2 mg/kg, je pričakovana mediana vrednost časa do povrnitve razmerja  $T_4/T_1$  na 0,9 približno 1,5 minute (glejte poglavje 5.1).

Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili uporabo sugamadexa za takojšnjo prekinitvev z vekuronijem povzročene živčnomišične blokade.

#### Ponovna uporaba sugamadexa

V izjemnih primerih, ko se živčnomišična blokada po operaciji ponovno pojavi (glejte poglavje 4.4) po prejemu začetnega odmerka sugamadexa 2 mg/kg ali 4 mg/kg, priporočamo ponovni odmerek 4 mg/kg sugamadexa. Po drugem odmerku sugamadexa je treba bolnika natančno spremljati in se prepričati, da je mišična funkcija zadostno povrnjena in trajna.

#### Ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po sugamadeksu

Za časovne presledke pred ponovno uporabo rokuronija ali vekuronija po prekinitvi blokade s sugamadeksom glejte poglavje 4.4.

### **Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov**

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (vključno s tistimi na dializi (očistek kreatinina < 30 ml/min)) uporabe sugamadexa ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

S študijami, izvedenimi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ni bilo pridobljenih dovolj podatkov glede varnosti v podporo uporabi sugamadexa pri teh bolnikih (glejte tudi poglavje 5.1).

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina  $\geq 30$  in < 80 ml/min) so priporočeni odmerki enaki kot za odrasle bolnike brez ledvične okvare.

#### Starostniki

Po dajanju sugamadexa pri ponovnem pojavu  $T_2$  po blokadi živčnomišičnega prenosa z rokuronijem znaša mediana vrednost časa do povrnitve razmerja  $T_4/T_1$  na 0,9 pri odraslih (starih od 18 do 64 let) 2,2 minuti, pri starejših odraslih (starih od 65 do 74 let) 2,6 minut in pri še bolj starih bolnikih (starih 75 let ali več) 3,6 minut. Čeprav je čas popuščenja živčnomišične blokade pri starostnikih daljši, je treba zanje slediti enakim priporočilom za odmerjanje kot pri ostalih odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

#### Bolniki s prekomerno telesno maso

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso, vključno pri bolnikih z morbidno debelostjo (indeks telesne mase  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), mora odmerek sugamadexa temeljiti na bolnikovi dejanski telesni masi. Pri njih je treba upoštevati enaka priporočila za odmerjanje kot za ostale odrasle bolnike.

#### Jetrna okvara

Študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. Previdnost je potrebna pri odločitvi glede uporabe sugamadexa pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali pri bolnikih z jetrno okvaro s spremljajočo koagulopatijo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka, ker se sugamadex izloča predvsem skozi ledvice.

## Pediatrična populacija

### Otroci in mladostniki (stari od 2 do 17 let)

Za povečanje natančnosti odmerjanja pri pediatrični populaciji se zdravilo Sugamadeks Kalceks 100 mg/ml lahko redči na 10 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

### *Rutinska prekinitvev blokade živčnomišičnega prenosa:*

Za prekinitvev blokade, inducirane z rokuronijem, je priporočljiv odmerek sugamadeksa 4 mg/kg, če se doseže stopnja popuščanja najmanj 1–2 PTC.

Za prekinitvev blokade, inducirane z rokuronijem, pri ponovnem pojavu T<sub>2</sub>, je priporočljiv odmerek 2 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

### *Takojšnja prekinitvev blokade živčnomišičnega prenosa:*

Takojšnje prekinitvev blokade živčnomišičnega prenosa pri otrocih in mladostnikih niso proučevali.

### Donošeni novorojenčki in dojenčki

Izkušenj z uporabo sugamadeksa pri dojenčkih (starih od 30 dni do 2 let) je malo, pri donošenih novorojenčkih (starih manj kot 30 dni) pa njegove uporabe niso proučevali. Uporaba sugamadeksa pri donošenih novorojenčkih in pri dojenčkih zato ni priporočljiva, dokler ne bo na voljo več podatkov.

## Način uporabe

Sugamadeks je treba uporabljati intravensko v obliki enkratne bolusne injekcije. Bolusno injekcijo je treba dati hitro, v 10 sekundah, v že nastavljeno intravensko linijo (glejte poglavje 6.6).

V kliničnih preskušanjih so sugamadeks uporabljali samo v obliki enkratnih bolusnih injekcij.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kot je to običajna praksa za obdobje po anesteziji po živčnomišični blokadi, je takoj po operaciji priporočljivo spremljanje bolnika glede morebitnega pojava neželenih učinkov, vključno s ponovitvijo živčnomišične blokade.

### Nadzor dihanja med popuščanjem živčnomišične blokade

Obvezna je uporaba umetnega predihavanja, dokler po prekinitvi živčnomišične blokade bolnik ne začne spet samostojno dihati. Tudi če živčnomišična blokada že popolnoma popusti, lahko druga zdravila, ki jih uporabljamo v času pred operacijo ali po njej, oslabijo dihalno funkcijo in bolnik bo zato mogoče še vedno potreboval umetno predihavanje.

Če se živčnomišična blokada pri bolniku ponovi po odstranitvi dihalne cevke, je treba zagotoviti ustrezno umetno predihavanje.

### Ponovitev živčnomišične blokade

V kliničnih študijah pri osebah, zdravljenih z rokuronijem ali vekuronijem, pri katerih so uporabili sugamadeks v odmerku, predpisanem za željeno globino živčnomišične blokade, je bila, glede na spremljanje živčnomišičnega prenosa ali klinične dokaze, opažena 0,20 % incidenca ponovitve živčnomišične blokade. Uporaba odmerkov, ki so manjši od priporočenih, lahko vodi do povečanega tveganja za ponovni pojav živčnomišične blokade po prvotni prekinitvi in ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### Vpliv na hemostazo

V študiji pri prostovoljcih je bilo po uporabi sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg največje povprečno podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT - activated

Partial Thromboplastin Time) 17 % oz. 22 % in mednarodnega normaliziranega razmerja protrombinskega časa (PT(INR) - Prothrombin Time (International Normalized Ratio)) 11 % oz. 22 %. To manjše povprečno podaljšanje aPTT in PT(INR) je bilo kratkotrajno ( $\leq 30$  minut). Po podatkih iz klinične podatkovne baze (N=3519) in iz specifične študije pri 1184 bolnikih, ki so imeli operacijo zaradi zloma kolka/zamenjave večjega sklepa, pri uporabi sugamadeksa samega v odmerku 4 mg/kg ali v kombinaciji z antikoagulantni ni bilo nobenega klinično pomembnega učinka na incidenco perioperativnih ali postoperativnih hemoragičnih zapletov.

V poskusih *in vitro* so opazili farmakodinamično interakcijo (podaljšanje vrednosti aPTT in PT) pri uporabi antagonistov vitamina K, nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularnih heparinoidov, rivaroksabana in dabigatrana. Pri bolnikih, ki v času po operaciji prejemajo rutinsko preventivno antikoagulantno terapijo, ta farmakodinamična interakcija ni klinično pomembna. Pri odločitvi glede predpisovanja sugamadeksa bolnikom, ki se zdravijo z antikoagulantni zaradi druge predhodno obstoječe ali sočasne bolezni, je potrebna previdnost.

Povečanega tveganja za krvavitve ni mogoče izključiti pri bolnikih:

- ki imajo dedno pomanjkanje od vitamina K odvisnih faktorjev strjevanja krvi
- ki že imajo koagulopatijo
- ki jemljejo kumarinske derivate in imajo pri tem vrednost INR nad 3,5
- ki jemljejo antikoagulate in prejmejo sugamadeks v odmerku 16 mg/kg.

Če obstaja medicinska potreba po dajanju sugamadeksa tem bolnikom, mora anesteziolog presoditi, ali koristi njegove uporabe odtehtajo morebitno tveganje za hemoragične zaplete, ob upoštevanju bolnikove anamneze o krvavitvah in vrste načrtovanega kirurškega posega. Če tem bolnikom date sugamadeks, je priporočljivo spremljanje hemostaze in parametrov koagulacije.

Časovni presledki pred ponovno uporabo mišičnih relaksantov (NMBA - NeuroMuscular Blocking Agents) po prekinitvi blokade s sugamadeksom

#### **Preglednica 1: Ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po rutinski prekinitvi blokade (do 4 mg/kg sugamadeksa)**

Minimalni časovni presledek	Mišični relaksant in odmerek, ki ga je potrebno uporabiti
5 minut	1,2 mg/kg rokuronija
4 ure	0,6 mg/kg rokuronija ali 0,1 mg/kg vekuronija

Pri ponovni uporabi 1,2 mg/kg rokuronija v času 30 minut po uporabi sugamadeksa se lahko začetek delovanja živčnomišične blokade zakasni do približno 4 minute in čas trajanja živčnomišične blokade skrajša za približno do 15 minut.

Na osnovi farmakokinetičnega modeliranja mora biti pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro priporočeni časovni presledek pred ponovno uporabo 0,6 mg/kg rokuronija ali 0,1 mg/kg vekuronija po rutinski prekinitvi blokade s sugamadeksom 24 ur. Če je potreben krajši čas, mora biti odmerek rokuronija za novo živčnomišično blokado 1,2 mg/kg.

Ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po takojšnji prekinitvi blokade (16 mg/kg sugamadeksa): V zelo redkih primerih, kjer bi to lahko bilo potrebno, priporočamo časovni presledek 24 ur.

Če se izkaže, da je pri bolniku potrebna ponovna živčnomišična blokada, še preden mine celoten priporočen časovni presledek, je treba uporabiti **nesteroidni mišični relaksant**. Začetek delovanja depolarizirajočega mišičnega relaksanta je lahko počasnejši od pričakovanega, saj je lahko precejšnji delež postsinaptičnih nikotinskih receptorjev še vedno zaseden z mišičnim relaksantom.

#### Ledvična okvara

Uporabe sugamadeksa pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializo, ne priporočamo (glejte poglavje 5.1).

### Plitva anestezija

Pri namerni prekinitvi blokade živčnomišičnega prenosa med anestezijo so v kliničnih preskušanjih občasno opazili znake plitve anestezije (premikanje bolnika, kašelj, grimase in sesanje dihalne cevke). Če pride med potekom anestezije do prekinitve blokade živčnomišičnega prenosa, dajte bolniku dodatne odmerke anestetika in/ali opioida, odvisno od kliničnih indikacij.

### Izrazita bradikardija

V redkih primerih so v nekaj minutah po uporabi sugamadeksa za prekinitve blokade živčnomišičnega prenosa opazili izrazito bradikardijo. Bradikardija lahko občasno vodi do srčnega zastoja (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba med in po prekinitvi blokade živčnomišičnega prenosa skrbno opazovati glede hemodinamičnih sprememb. Če opazite klinično pomembno bradikardijo, je treba uporabiti zdravljenje z antiholinergičnimi učinkovinami, kot je atropin.

### Jetrna okvara

Sugamadeks se ne presnavlja v jetrih in se ne izloča skozi jetra, zato niso izvedli študij pri bolnikih z jetrno okvaro. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba zdraviti zelo previdno. V primeru jetrne okvare s spremljajočo koagulopatijo glejte podatke o vplivu na hemostazo.

### Uporaba na oddelkih za intenzivno nego

Uporabe sugamadeksa pri bolnikih, pri katerih je bil uporabljen rokuronij ali vekuronij na oddelkih za intenzivno nego, niso proučevali.

### Prekinitve blokade živčnomišičnega prenosa po uporabi drugih mišičnih relaksantov in ne rokuronija ali vekuronija

Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitve blokade živčnomišičnega prenosa, povzročene z **nesteroidnimi** mišičnimi relaksanti, kot so spojine sukcinilholina ali benzilizokinolina. Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitve blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene z drugimi **steroidnimi** mišičnimi relaksanti, razen z rokuronijem ali vekuronijem, ker ni podatkov o varnosti in učinkovitosti v teh primerih. Sicer je na voljo malo podatkov o prekinitvi blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene s pankuronijem, vendar svetujemo, da v tem primeru ne uporabite sugamadeksa.

### Zapozneno popuščenje blokade

Stanja, ki so povezana s podaljšanjem cirkulacijskega časa, kot so bolezn srca in ožilja, starost (za čas popuščenja živčnomišične blokade pri starostnikih glejte poglavje 4.2) ali edematozna stanja (npr. huda jetrna okvara), so lahko povezana s popuščenjem blokade tekom daljšega časa.

### Preobčutljivostne reakcije na zdravilo

Zdravniki morajo biti pripravljeni na možnost pojava preobčutljivostnih reakcij na zdravilo (vključno z anafilaktičnimi reakcijami) in morajo uvesti potrebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.8).

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje do 9,7 mg natrija na mililiter, kar je enako 0,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Podatki, navedeni v tem poglavju, temeljijo na vezavni afiniteti sugamadeksa za druga zdravila ter na različnih predkliničnih poskusih, kliničnih študijah in simulacijah z uporabo modela ob upoštevanju farmakodinamičnega učinka mišičnih relaksantov in farmakokinetičnega medsebojnega delovanja mišičnih relaksantov in sugamadeksa. Na podlagi teh podatkov ni pričakovati nikakršnih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij z drugimi zdravili, z naslednjimi izjemami:

Pri uporabi toremifena in fusidne kisline ni mogoče izključiti možnosti izpodrivanja učinkovin iz kompleksa (ni pa pričakovati klinično pomembnih interakcij vezave na učinkovine).

Pri uporabi hormonskih kontraceptivov ni mogoče izključiti klinično pomembnih interakcij zaradi vezave na učinkovine (ni pa pričakovati interakcij zaradi izpodrivanja učinkovin iz kompleksa).

### Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost sugamadeksa (interakcije zaradi izpodrivanja zdravila)

Pri dajanju nekaterih zdravil po dajanju sugamadeksa bi lahko ta teoretično izrinila rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom in bi prišlo do ponovnega pojava živčnomišične blokade. Če se to zgodi, morate bolnika priključiti na umetno predihavanje. V primeru, da bolnik prejema takšno zdravilo z infuzijo, je treba dajanje takšnega zdravila ustaviti. V primerih, kjer lahko pričakujete morebitne interakcije zaradi izpodrivanja zdravila, je treba bolnike natančno opazovati glede morebitnega pojava znakov ponovitve živčnomišične blokade (približno do 15 minut) po parenteralni uporabi drugega zdravila v roku 7,5 ur po uporabi sugamadeksa.

#### *Toremifen*

Pri uporabi toremifena, ki ima sorazmerno veliko vezavno afiniteto za sugamadeks in je lahko prisoten v sorazmerno velikih plazemskih koncentracijah, bi lahko prišlo do delnega izpodrivanja vekuronija ali rokuronija iz kompleksa s sugamadeksom. Zdravniki se morajo zavedati, da bo zato povrnitev razmerja  $T_4/T_1$  na 0,9 lahko zakasnjena pri bolnikih, ki so na dan operacije prejeli tudi toremifen.

#### *Intravenska uporaba fusidne kisline*

Uporaba fusidne kisline v predoperativni fazi lahko povzroči določeno zakasnitev pri vračanju razmerja  $T_4/T_1$  na vrednost 0,9. V pooperativni fazi ni pričakovati ponovitve živčnomišične blokade, ker fusidno kislino infundiramo v času več ur in se kumulira v krvi 2 do 3 dni. Za navodila o ponovni uporabi sugamadeksa glejte poglavje 4.2.

### Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost drugih zdravil (interakcije zaradi vezave drugih zdravil)

Pri uporabi sugamadeksa se lahko zmanjša učinkovitost določenih zdravil zaradi zmanjšanja koncentracije njihove proste (nevezane) frakcije v plazmi. Če opazite tak primer, zdravnikom svetujemo, da razmislite o ponovni uporabi teh zdravil, uporabi terapevtsko enakovrednega zdravila (najbolje iz druge kemijske skupine) in/ali nefarmakoloških ukrepov, odvisno od primera.

#### *Hormonski kontraceptivi*

Napovedali so, da interakcija med sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg in progesteronom vodi do zmanjšane izpostavljenosti progesteronu (34 % vrednosti AUC), kar je podobno zmanjšanju v primerih, ko bolnica vzame svoj dnevni odmerek peroralnega kontraceptiva 12 ur prepozno, kar lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti. Pri estrogenskih kontraceptivih naj bi bil ta učinek manjši. Uporaba bolusnega odmerka sugamadeksa torej šteje za enakovredno enemu izpuščenemu dnevnomu odmerku peroralnega kontracepcijskega steroida (kombiniranega ali izključno progesteronskega). Če bolnica dobi sugamadeks na isti dan, kot je vzela peroralni kontraceptiv, naj upošteva navodila za ravnanje v primeru izpuščenega odmerka v navodilu za uporabo peroralnega kontraceptiva. Če pa uporablja druga hormonska kontracepcijska sredstva, ki se ne jemljejo peroralno, mora v naslednjih 7 dneh uporabljati še dodatno, nehormonsko kontracepcijsko metodo in upoštevati navodila za uporabo kontraceptiva.

### Interakcije zaradi podaljšanega učinka rokuronija ali vekuronija

Pri uporabi zdravil, ki okrepijo živčnomišično blokado, v po-operativnem obdobju morate biti posebej pozorni na možnost ponovitve živčnomišične blokade. Prosimo, glejte seznam zdravil, ki okrepijo živčnomišično blokado, v navodilu za uporabo rokuronija ali vekuronija. V primeru, da opazite ponovitev živčnomišične blokade, bo bolnik lahko potreboval umetno predihavanje in ponovno uporabo sugamadeksa (glejte poglavje 4.2).

#### Motnje laboratorijskih preiskav

Sugamadeks na splošno ne vpliva na izvide laboratorijskih preiskav. Mogoča izjema je določanje progesterona v serumu. Motnje te preiskave opazimo pri plazemski koncentraciji sugamadeksa 100 mikrogramov/ml (največja plazemska koncentracija po bolusni injekciji odmerka 8 mg/kg).

V študiji pri prostovoljcih je uporaba sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg povzročila največje povprečno podaljšanje aPTT za 17 % oz. 22 % in protrombinskega časa (PT(INR)) za 11 % oz. 22 %.

To manjše povprečno podaljšanje aPTT in PT(INR) je bilo kratkotrajno ( $\leq 30$  minut).

V poskusih *in vitro* so opazili farmakodinamično interakcijo (podaljšanje vrednosti aPTT in PT) pri uporabi antagonistov vitamina K, nefrakcioniranega heparina, nizkomolekularnih heparinoidov, rivaroksabana in dabigatrana (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Zgoraj omenjene interakcije pri odraslih bolnikih in opozorila iz poglavja 4.4 morate torej upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za sugamadeks ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je potrebna previdnost.

### Dojenje

Ni znano, ali se sugamadeks izloča v materino mleko pri človeku, študije pri živalih pa so potrdile izločanje zdravila v mleko samic. Peroralna absorpcija ciklodekstrinov je na splošno majhna, zato ni pričakovati nobenega učinka na dojenega otroka po dajanju enkratnega odmerka zdravila doječim materam.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s sugamadeksom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Vpliva sugamadeksa na plodnost pri ljudeh niso raziskovali. Študije pri živalih za oceno plodnosti pa niso pokazale škodljivih učinkov.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Sugamadeks nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Sugamadeks se pri kirurških bolnikih uporablja sočasno z mišičnimi relaksanti in anestetiki, zato je težko oceniti vzročno povezanost neželenih učinkov.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri kirurških bolnikih so bili kašelj, zapleti v dihalnih poteh pri anesteziji, zapleti pri anesteziji, s posegom povezana hipotenzija in s posegom povezan zaplet (pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )).

### **Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici**

Varnost sugamadeksa so ovrednotili pri 3519 posameznikih na podlagi združene podatkovne baze o varnosti zdravila iz študij faz I-III. V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih, kjer so osebe prejele anestezijo in/ali živčnomišične relaksante (1078 oseb je prejelo sugamadeks, 544 pa placebo) so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

[zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )]

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki (priporočeni izrazi)</b>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivostne reakcije na zdravilo (glejte poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Kašelj

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	Zapleti v dihalnih poteh pri anesteziji Zapleti pri anesteziji (glejte poglavje 4.4) S posegom povezana hipotenzija S posegom povezan zaplet
--	---------	---

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Preobčutljivostne reakcije na zdravilo*

Pri nekaterih bolnikih in prostovoljcih (za podatke o prostovoljcih glejte »Podatki o zdravih prostovoljcih« spodaj) so se pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. V kliničnih preskušanjih pri kirurških bolnikih so o teh reakcijah poročali občasno, v okviru postmarketinških izkušenj pa je njihova pogostnost neznana.

Reakcije so se razlikovale od posameznih primerov kožnih reakcij do resnih sistemskih reakcij (t.j. anafilaksija, anafilaktični šok) in so se pojavile tudi pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli sugamadeksa.

Simptomi, povezani s temi reakcijami, so lahko: zardevanje (rdečica), urtikarija, eritematozni izpuščaj, (huda) hipotenzija, tahikardija, otekanje jezika, otekanje žrela, bronhospazem in učinki, povezani z obstrukcijo pljuč. Hude preobčutljivostne reakcije so lahko smrtno nevarne.

#### *Zapleti v dihalnih poteh pri anesteziji*

Zapleti v dihalnih poteh pri anesteziji so vključevali upor v dihalih pri manevriranju z dihalno cevko, kašljanje, blag spazem dihal, vznemirjenost med operacijo, kašljanje med postopkom anestezije ali operacijo ali z anestezijo povezano spontano dihanje bolnika.

#### *Zapleti pri anesteziji*

Med zaplete pri anesteziji, ki kažejo na povrnitev živčnomišičnega delovanja, sodijo gibanje udov ali telesa in kašelj med anestezijo ali med kirurškim posegom ter grimase ali sesanje dihalne cevke. Glejte poglavje 4.4, »Plitva anestezija«.

#### *S posegom povezani zapleti*

S posegom povezani zapleti so vključevali kašljanje, tahikardijo, bradikardijo, premikanje in pospešeno bitje srca.

#### *Izrazita bradikardija*

V obdobju trženja zdravila so v nekaj minutah po uporabi sugamadeksa opazili posamezne primere izrazite bradikardije in bradikardije s srčnim zastojem (glejte poglavje 4.4).

#### *Ponovitev živčnomišične blokade*

V kliničnih študijah pri osebah, zdravljenih z rokuronijem ali vekuronijem, pri katerih so uporabili sugamadeks v odmerku, predpisanem za željeno stopnjo živčnomišične blokade (N=2022), je bila glede na spremljanje živčnomišičnega prenosa ali klinične dokaze opažena 0,20 % incidenca ponovitve živčnomišične blokade (glejte poglavje 4.4).

#### *Podatki o zdravih prostovoljcih*

V randomizirani, dvojno slepi študiji so pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili do 3 odmerke placeba (N=76), 4 mg/kg sugamadeksa (N=151) ali 16 mg/kg sugamadeksa (N=148), preučevali pojavnost preobčutljivostnih reakcij na zdravilo. Poročila domnevne preobčutljivosti je ocenjevala komisija, ki ni imela podatkov o tem, kdo je dobil katero zdravilo (blinded committee). Pojavnost tako ocenjene preobčutljivosti je bila v skupini, ki je prejela placebo, 1,3 %, v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 4 mg/kg, 6,6 % in v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 16 mg/kg, 9,5 %. Poročil o anafilaksiji po placebo ali sugamadeksu v odmerku 4 mg/kg ni bilo. Bil je en primer ocenjene anafilaksije po prvem odmerku sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg (pojavnost 0,7 %). O zvečani pogostnosti ali resnosti preobčutljivosti po večkratnem odmerjanju sugamadeksa ni bilo nobenega dokaza.



V prejšnji podobno zasnovani študiji so bili trije primeri ocenjene anafilaksije, vsi po prejemu sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg (pojavnost 2,0 %).

V podatkovni bazi združenih podatkov iz faze I neželeni učinki, ki veljajo za pogoste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) ali zelo pogoste ( $\geq 1/10$ ) in bolj pogoste pri osebah, zdravljenih s sugamadeksom, kot v skupini, ki je prejela placebo, vključujejo: disgevizijo (10,1 %), glavobol (6,7 %), navzeo (5,6 %), urtikarijo (1,7 %), pruritus (1,7 %), omotico (1,6 %), bruhanje (1,2 %) in bolečine v trebuhu (1,0 %).

#### Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

##### *Pljučni bolniki*

V obdobju trženja in v enem namenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo pljučnih zapletov so poročali o bronhospazmu kot o možnem z zdravilom povezanim neželenem učinku. Kot pri vseh bolnikih z anamnezo pljučnih zapletov se mora tudi tu zdravnik zavedati možnosti za pojav bronhospazma.

##### *Pediatrična populacija*

V študijah pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 17 let, je bil varnostni profil sugamadeksa (do odmerka 4 mg/kg) na splošno podoben profilu, ki so ga opazili pri odraslih.

##### *Bolniki z morbidno debelostjo*

V enem namenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih z morbidno debelostjo je bil varnostni profil na splošno podoben profilu pri odraslih bolnikih iz združenih podatkov študij faz I do III (glejte preglednico 2).

##### *Bolniki s hudo sistemsko boleznijo*

V preskušanju pri bolnikih, ki so bili po klasifikaciji Ameriške zveze anesteziologov (ASA – American Society of Anesthesiologists) uvrščeni v razred 3 (bolniki s hudo sistemsko boleznijo) ali razred 4 (bolniki s hudo sistemsko boleznijo, ki stalno ogroža življenje), je bil profil neželenih učinkov pri teh bolnikih iz razreda 3 in 4 po klasifikaciji ASA na splošno podoben tistemu pri odraslih bolnikih iz združenih podatkov študij od faz I do III (glejte preglednico 2). Glejte poglavje 5.1.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:  
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so poročali o 1 primeru nenamerne prevelikega odmerjanja sugamadeksa z odmerkom 40 mg/kg, pri katerem ni prišlo do nikakršnih pomembnih neželenih učinkov. V študiji prenašanja zdravila pri ljudeh so sugamadeks dajali v odmerkih do 96 mg/kg in niso poročali o nikakršnih od odmerka odvisnih neželenih učinkih ali resnih neželenih učinkih.

Sugamadeks se lahko odstrani s hemodializo s filtrom z velikim pretokom, ne pa s filtrom z majhnim pretokom. Na podlagi kliničnih študij so ugotovili, da se koncentracija sugamadeksa v plazmi zmanjša za do 70 % po 3 do 6 urah dialize.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, antidoti, oznaka ATC: V03AB35

#### Mehanizem delovanja

Sugamadeks je prirejen gama ciklodekstrin, ki je selektiven vezalec mišičnih relaksantov. V plazmi se veže na mišična relaksanta rokuronij ali vekuronij in z njima tvori kompleks ter tako zmanjšuje količino mišičnega relaksanta, ki je na voljo za vezavo na nikotinske receptorje v živčnomišičnem stiku. To vodi do prekinitve živčnomišične blokade, ki smo jo dosegli z rokuronijem ali vekuronijem.

#### Farmakodinamični učinki

V študijah odvisnosti odziva od odmerka zdravila so sugamadeks uporabljali v odmerkih od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg po živčnomišični blokadi, povzročeni z rokuronijem (0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,0 mg/kg in 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida z ali brez vzdrževalnih odmerkov), in po živčnomišični blokadi, povzročeni z vekuronijem (0,1 mg/kg vekuronijevega bromida z ali brez vzdrževalnih odmerkov), v različnih časovnih točkah blokade in na različnih stopnjah oz. globinah blokade. V teh študijah so opazili jasno odvisnost odziva od odmerka zdravila.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Sugamadeks lahko uporabljamo v različnih časovnih presledkih po uporabi rokuronijevega ali vekuronijevega bromida:

#### *Rutinska prekinitvev živčnomišične blokade – globoka živčnomišična blokada*

V ključni študiji uporabe zdravila so bolnike naključno razvrstili bodisi v skupino, ki je prejela rokuronij, ali pa v skupino, ki je prejela vekuronij. Po dajanju zadnjega odmerka rokuronija ali vekuronija pri odčitku 1-2 PTC so bolnikom dali 4 mg/kg sugamadeksa ali 70 µg/kg neostigmina, glede na naključno razporeditev v skupino. Čas od začetka dajanja sugamadeksa ali neostigmina bolniku do povrnitve razmerja  $T_4/T_1$  na vrednost 0,9 je znašal:

#### **Preglednica 3: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa ali neostigmina pri globoki živčnomišični blokadi (1-2 PTC), doseženi z rokuronijem ali vekuronijem, do povrnitve razmerja $T_4/T_1$ na vrednost 0,9**

Mišični relaksant	Shema zdravljenja	
	sugamadeks (4 mg/kg)	neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronij		
N	37	37
Mediana vrednost (min)	2,7	49,0
Razpon	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronij		
N	47	36
Mediana vrednost (min)	3,3	49,9
Razpon	1,4-68,4	46,0-312,7

#### *Rutinska prekinitvev živčnomišične blokade - zmerna živčnomišična blokada*

V drugi ključni študiji uporabe zdravila so bolnike naključno razvrstili bodisi v skupino, ki je prejela rokuronij, ali pa v skupino, ki je prejela vekuronij. Po dajanju zadnjega odmerka rokuronija ali vekuronija so pri ponovnem pojavu  $T_2$  bolnikom dali bodisi 2,0 mg/kg sugamadeksa ali pa 50 µg/kg neostigmina, glede na naključno razporeditev v skupino. Čas od začetka dajanja sugamadeksa oziroma neostigmina bolniku do povrnitve razmerja  $T_4/T_1$  na vrednost 0,9 je znašal:

#### **Preglednica 4: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa ali neostigmina pri ponovnem pojavu $T_2$ po uporabi rokuronija ali vekuronija do povrnitve razmerja $T_4/T_1$ na vrednost 0,9**

Mišični relaksant	Shema zdravljenja	
	sugamadeks (2 mg/kg)	neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronij		
N	48	48
Mediana vrednost (min)	1,4	17,6
Razpon	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekuronij		
N	48	45
Mediana vrednost (min)	2,1	18,9
Razpon	1,2-64,2	2,9-76,2

Prekinitve živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, s pomočjo sugamadeksa so primerjali z odpravo živčnomišične blokade, povzročene s cisatrakurijem, s pomočjo neostigmina. Ob ponovnem pojavu T<sub>2</sub> so bolnikom dali sugamadeks v odmerku 2 mg/kg ali neostigmin v odmerku 50 µg/kg. S sugamadeksom so dosegli hitrejšo prekinitve živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, kot z neostigminom pri prekinitvi s cisatrakurijem povzročene živčnomišične blokade:

**Preglednica 5: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa ali neostigmina pri ponovnem pojavu T<sub>2</sub> po uporabi rokuronija ali cisatrakurija do povrnitve razmerja T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrednost 0,9**

Mišični relaksant	Shema zdravljenja	
	rokuronij in sugamadeks (2 mg/kg)	cisatrakurij in neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Mediana vrednost (min)	1,9	7,2
Razpon	0,7-6,4	4,2-28,2

*Za takojšnjo prekinitve živčnomišične blokade*

Čas do prekinitve živčnomišične blokade, sprožene s sukcinilholinom (1 mg/kg), so primerjali s časom, ki je potreben, da sugamadeks (v odmerku 16 mg/kg, ki so ga dali 3 minute kasneje) odpravi živčnomišično blokado, sproženo z rokuronijem (v odmerku 1,2 mg/kg).

**Preglednica 6: Čas (v minutah) od dajanja rokuronija in sugamadeksa ali sukcinilholina do povrnitve T<sub>1</sub> na 10 %**

Mišični relaksant	Shema zdravljenja	
	rokuronij in sugamadeks (16 mg/kg)	sukcinilholin (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana vrednost (min)	4,2	7,1
Razpon	3,5-7,7	3,7-10,5

V združeni analizi so poročali o naslednjih vrednostih časa, ki je bil potreben za prekinitve živčnomišične blokade, sprožene z 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida, s pomočjo 16 mg/kg sugamadeksa:

**Preglednica 7: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa 3 minute za rokuronijem do povrnitve razmerja T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrednost 0,9, 0,8 ali 0,7**

	Povrnitev vrednosti T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,9	Povrnitev vrednosti T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,8	Povrnitev vrednosti T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,7
N	65	65	65
Mediana vrednost (min)	1,5	1,3	1,1
Razpon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

### *Ledvična okvara*

V dveh odprtih študijah so primerjali učinkovitost in varnost sugamadeksa pri kirurških bolnikih z ali brez hude ledvične okvare. V eni študiji so sugamadeks dajali po blokadi, povzročeni z rokuronijem, pri PTCs 1-2 (4 mg/kg; N=68), v drugi študiji pa so sugamadeks dajali pri ponovnem pojavu T<sub>2</sub> (2 mg/kg; N=30). Okrevanje po blokadi je bilo malo daljše pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, kot pri bolnikih brez ledvične okvare. V teh študijah pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso poročali o rezidualni živčnomišični blokadi ali ponovni živčnomišični blokadi.

### *Bolniki z morbidno debelostjo*

V preskušanju pri 188 bolnikih z diagnosticirano morbidno debelostjo so preučevali čas popuščenja zmerne do globoke živčnomišične blokade, sprožene z rekuronijem ali vekuronijem. Bolniki so prejeli 2 mg/kg ali 4 mg/kg sugamadeksa, odvisno od stopnje blokade, odmerjenega glede na njihovo dejansko telesno maso ali idealno telesno maso, in sicer randomizirano ter dvojno slepo. Glede na združene podatke o globini blokade in mišičnih relaksantih, je bil mediani čas popuščenja pri razmerju zaporedja štirih dražljajev (TOF – Train-Of-Four)  $\geq 0,9$  pri bolnikih, ki so prejeli odmerek glede na dejansko telesno maso (1,8 minut), statistično pomembno hitrejši ( $p < 0,0001$ ) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli odmerek glede na idealno telesno maso (3,3 minut).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost sugamadeksa v primerjavi z neostigminom kot učinkovino za prekinitvev blokade živčnomišičnega prenosa, ki je bila inducirana z rokuronijem ali vekuronijem, so preučevali v preskušanju pri 288 bolnikih, starih od 2 do  $< 17$  let.

Čas popuščenja od zmerne živčnomišične blokade do razmerja TOF  $\geq 0,9$  je bil pomembno krajši v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 2 mg/kg, v primerjavi s skupino, ki je prejela neostigmin (geometrična srednja vrednost 1,6 minut za sugamadeks v odmerku 2 mg/kg in 7,5 minut za neostigmin, razmerje geometričnih srednjih vrednosti 0,22; 95 % IZ (0,16; 0,32), ( $p < 0,0001$ )).

Prekinitvev globoke živčnomišične blokade z geometrično srednjo vrednostjo 2,0 minut je bila dosežena s sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg, kar je podobno rezultatom, ki so jih opazili pri odraslih. Navedeni učinki so bili skladni med vsemi proučevanimi starostnimi skupinami (od 2 do  $< 6$  let, od 6 do  $< 12$  let, od 12 do  $< 17$  let) in tako pri uporabi rokuronija kot vekuronija. Glejte poglavje 4.2.

### *Bolniki s hudo sistemsko boleznijo*

V preskušanju pri 331 bolnikih, ki so bili po klasifikaciji ASA uvrščeni v razred 3 ali razred 4, so preučevali pojavnost aritmij, nastalih med zdravljenjem (sinusna bradikardija, sinusna tahikardija ali druge srčne aritmije) po uporabi sugamadeksa.

Pri bolnikih, ki so prejeli sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg ali 16 mg/kg), je bila pojavnost aritmij, nastalih med zdravljenjem, na splošno podobna kot pri kombinaciji neostigmina (v odmerku 50 mikrogramov/kg do maksimalnega odmerka 5 mg) in glikopironija (v odmerku 10 mikrogramov/kg do maksimalnega odmerka 1 mg). Pri bolnikih iz razreda 3 in razreda 4 po klasifikaciji ASA je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu pri odraslih bolnikih iz združenih podatkov študij faz I do III, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Glejte poglavje 4.8.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetični parametri sugamadeksa so bili izračunani iz celokupnega seštevka koncentracij sugamadeksa, ki je bil vezan v obliki kompleksov ali nevezan. Za farmakokinetična parametra, kakršna sta očistek in porazdelitveni volumen, je predpostavljeno, da sta pri preiskovancih v anesteziji enaka pri nevezanem sugamadeksu in sugamadeksu, vezanem v obliki kompleksov.

### Porazdelitev

Opaženi porazdelitveni volumen sugamadeksa v stanju dinamičnega ravnovesja znaša približno 11 do 14 litrov pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (na podlagi konvencionalne, neprostorske farmakokinetične analize). Poskusi *in vitro* z uporabo moške plazme in polne krvi so pokazali, da se niti sugamadeks niti kompleks sugamadeksa in rokuronija ne vežeta na plazemske proteine ali na eritrocite.

Pri dajanju v obliki intravenskega bolusnega odmerka ima sugamadeks linearno kinetiko v razponu odmerkov od 1 do 16 mg/kg.

### Biotransformacija

V predkliničnih in kliničnih študijah niso opazili nobenih presnovkov sugamadeksa. Med načini izločanja zdravila pa so opazili le ledvično izločanje v nespremenjeni obliki.

### Izločanje

Pri odraslih anesteziranih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) izločanja sugamadeksa približno 2 uri, njegov očistek iz plazme pa je ocenjen na približno 88 ml/min. Študija masnega ravnotežja je pokazala, da se > 90 % odmerka zdravila izloči v 24 urah. 96 % odmerka se izloči s sečem, od tega najmanj 95 % v nespremenjeni obliki. Izločanje zdravila z blatom ali izdihanim zrakom je znašalo manj kot 0,02 % odmerka. Pri dajanju sugamadeksa zdravim prostovoljcem se je povečalo ledvično izločanje rokuronija v obliki kompleksa.

### *Posebne skupine bolnikov*

#### Ledvična okvara in starost

V farmakokinetični študiji, kjer so primerjali bolnike s hudo ledvično okvaro ter bolnike z normalnim delovanjem ledvic, so bile v prvi uri po odmerjanju plazemske koncentracije sugamadeksa podobne, nato pa so se vrednosti hitreje znižale v kontrolni skupini. Skupna izpostavljenost sugamadeksu je bila podaljšana, kar je povzročilo 17-krat večjo izpostavljenost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco so majhne koncentracije sugamadeksa zaznavne še najmanj 48 ur po prejetem odmerku.

V drugi študiji, kjer so primerjali bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic ter bolnike z normalnim delovanjem ledvic, se je s pešanjem delovanja ledvic očistek sugamadeksa progresivno zmanjšal,  $t_{1/2}$  pa progresivno podaljšal. Izpostavljenost je bila 2-krat večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in 5-krat večja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco koncentracije sugamadeksa niso bile več zaznavne po 7. dneh po prejemu odmerka.

### **Preglednica 8: Povzetek farmakokinetičnih parametrov sugamadeksa glede na starost in delovanje ledvic**

Izbrane značilnosti bolnika				Povprečje predvidenih farmakokinetičnih (PK) parametrov (KV* %)		
Demografija	Delovanje ledvic			Očistek (ml/min)	Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (l)	Razpolovni čas izločanja (h)
Starost	Očistek kreatinina (ml/min)					
Telesna masa						
Odrasla oseba	Normalno		100	84 (24)	13	2 (22)
40 let	Okvarjeno	Blago	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Zmerno	30	28 (24)	14	7 (23)
		Hudo	10	8 (25)	15	24 (25)
Starostnik	Normalno		80	70 (24)	13	3 (21)
75 let	Okvarjeno	Blago	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		Zmerno	30	28 (25)	14	7 (23)
		Hudo	10	8 (25)	15	24 (24)
Mladostnik	Normalno		95	72 (25)	10	2 (21)
15 let	Okvarjeno	Blago	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Zmerno	29	24 (24)	11	6 (24)
		Hudo	10	7 (25)	11	22 (25)
Otrok v srednji dobi otroštva	Normalno		60	40 (24)	5	2 (22)
9 let	Okvarjeno	Blago	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Zmerno	18	12 (25)	6	7 (24)
		Hudo	6	3 (26)	6	25 (25)
Otrok v	Normalno		39	24 (25)	3	2 (22)

zgodnji dobi otroštva						
4 leta	Okvarjeno	Blago	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Zmerno	12	6 (25)	3	7 (24)
		Hudo	4	2 (25)	3	28 (26)

\*KV=koeficient variacije

### Spol

Razlik med spoloma niso opazili.

### Rasa

V študiji pri zdravih Japoncih in osebah kavkaškega porekla niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih zdravila. Maloštevilni podatki ne kažejo razlik v farmakokinetičnih parametrih pri temnopoltih Američanih oziroma Američanih afriškega porekla.

### Telesna masa

Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih in pri starejših bolnikih ni pokazala nikakršne klinično pomembne odvisnosti očistka in porazdelitvenega volumna od telesne mase.

### Prekomerna telesna masa

V klinični študiji pri bolnikih z morbidno debelostjo so odmerjali 2 mg/kg ali 4 mg/kg sugamadeksa glede na dejansko telesno maso (N=76) ali glede na idealno telesno maso (N=74). Izpostavljenost sugamadeksu se je po prejemu odmerka glede na dejansko telesno maso ali idealno telesno maso zvečala linearno, v odvisnosti od odmerka. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih med bolniki z morbidno debelostjo in splošno populacijo niso opazili.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ter lokalnega prenašanja zdravila ali njegove združljivosti s krvjo, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri vrstah iz predkliničnih raziskav se sugamadeks izloča hitro, vendar so ostanke sugamadeksa opazili v kosteh in zobeh mladih podgan. Predklinične študije na mladih odraslih in odraslih podganah so pokazale, da sugamadeks nima negativnega vpliva na barvo zob ali kakovost, strukturo ali presnovo kosti. Sugamadeks nima vpliva na celjenje zloma in obnavljanje kosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Poročali so o fizikalni nezdružljivosti zdravila z verapamilom, ondansetronom in ranitidinom.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Kemična in fizična stabilnost zdravila po odprtju vial in redčenju sta bili dokazani za 48 ur pri temperaturi 25 °C in 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabimo takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam, običajno pa ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viale z 2 ml ali 5 ml raztopine iz stekla, zaprte z zamaškom iz brombutilne gume in zatesnjene z aluminijastim tesnilom s plastično snemljivo zaporko tipa »flip-off«.

Viale so pakirane v kartonske škatle.

Velikosti pakiranj: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti se sme samo bistre raztopine brez vidnih delcev.

To zdravilo se lahko injicira v intravensko linijo tekoče infuzije z naslednjimi intravenskimi raztopinami:

- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %)
- raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) in glukoze 25 mg/ml (2,5 %)
- Ringerjevo raztopino
- raztopino Ringerjevega laktata
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Infuzijsko linijo je treba med dajanjem zdravila Sugamadeks Kalceks in dajanjem drugih zdravil ustrezno sprati (npr. z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)).

#### Uporaba pri pediatrični populaciji

Za pediatrične bolnike lahko zdravilo Sugamadeks Kalceks redčimo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) do koncentracije 10 mg/ml (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

Rīga, LV-1057

Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03032/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 3. 10. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27. 6. 2023