POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sugamadeks Baxter 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje natrijev sugamadeksat, ki ustreza 100 mg sugamadeksa.
Ena 2-mililitrska viala vsebuje natrijev sugamadeksat, ki ustreza 200 mg sugamadeksa.
Ena 5-mililitrska viala vsebuje natrijev sugamadeksat, ki ustreza 500 mg sugamadeksa.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Vsebuje do 9,2 mg natrija/ml (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
Bistra in brezbarvna do rahlo rumeno-rjava raztopina.
Vrednost pH je med 7 in 8, osmolalnost pa med 300 in 500 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Prekinitev živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem ali vekuronijem, pri odraslih.

Za pediatrično populacijo: sugamadeks je pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 17. leta priporočljiv le za rutinsko prekinitev blokade, inducirane z rokuronijem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sugamadeks lahko daje le anesteziolog ali se ga lahko daje le pod nadzorom anesteziologa.
Priporočljiva je uporaba ustrezne tehnike za nadzor popuščanja živčno-mišične blokade (glejte poglavje 4.4).
Priporočeni odmerek sugamadeksa je odvisen od stopnje živčno-mišične blokade, ki jo je treba prekiniti.
Priporočeni odmerek ni odvisen od režima anestezije.
Sugamadeks se lahko uporablja za prekinitev različnih stopenj živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem ali vekuronijem:

Odrasli

Rutinska prekinitev:
Če se po blokadi, inducirani z rokuronijem ali vekuronijem, doseže stopnja popuščanja blokade po tetanični stimulaciji najmanj 1–2 PTC (PTC – Post-Tetanic Count), je priporočljiv odmerek sugamadeksa 4 mg/kg. Mediana časa, ki je potreben, da se razmerje T_4/T_1 povrne na 0,9, znaša okoli 3 minute (glejte poglavje 5.1).

Sugamadeks v odmerku 2 mg/kg je priporočljiv, če po blokadi, inducirani z rokuronijem ali vekuronijem, pride do spontanega popuščanja blokade vsaj do ponovnega pojava T_2. Mediana 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 za rutinsko prekinitev živčno-mišične blokade je mediana časa do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 nekoliko manjša pri živčno-mišični blokadi, inducirani z rokuronijem, kot pri živčno-mišični blokadi, inducirani z vekuronijem (glejte poglavje 5.1).

Takojšnja prekinitev blokade, inducirane z rokuronijem:
Če je iz kliničnih razlogov potrebna takojšnja prekinitev živčno-mišične blokade po dajanju rokuronija, je priporočljiva uporaba sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg. Če se sugamadeks v odmerku 16 mg/kg uporabi 3 minute po dajanju bolusa rokuronijevega bromida v odmerku 1,2 mg/kg, je pričakovana mediana 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 se lahko priporočila uporaba sugamadeksa za takojšnjo prekinitev po blokadi, inducirani z vekuronijem.

Ponovno dajanje sugamadeksa:
V izjemnih primerih, ko se živčno-mišična blokada, po prejemu začetnega odmerka sugamadeksa 2 mg/kg ali 4 mg/kg, po operaciji ponovno pojavi (glejte poglavje 4.4), je priporočljiv ponovni odmerek sugamadeksa 4 mg/kg. Po drugem odmerku sugamadeksa je treba bolnika skrbno nadzirati in se prepričati, da je živčno-mišična funkcija zadostno povrnjena in trajna.

Ponovno dajanje rokuronija ali vekuronija po sugamadeksu:
Za časovne presledke pred ponovnim dajanjem 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 (CrCl < 30 ml/min)) se uporaba sugamadeksa ne priporoča (glejte poglavje 4.4).
S študijami, izvedenimi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ni bilo pridobljenih dovolj podatkov glede varnosti, ki bi podpirali uporabo sugamadeksa pri teh bolnikih (glejte tudi poglavje 5.1).
Pri bolnikih z blago in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 in < 80 ml/min) so priporočeni odmerki enaki kot za odrasle bolnike brez ledvične okvare.

Starostniki:
Po dajanju sugamadeksa pri ponovnem pojavu T_2 po blokadi, inducirani z rokuronijem, znaša mediana časa do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 pri odraslih (starih 18–64 let) 2,2 minute, pri starejših odraslih (starih 65–74 let) 2,6 minute, pri še bolj starih odraslih (starih 75 let ali več) pa 3,6 minute. Čeprav je čas popuščanja živčno-mišične 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 z bolniki z bolezensko debelostjo (indeks telesne mase ≥ 40 kg/m^2), mora odmerek sugamadeksa temeljiti na bolnikovi dejanski telesni masi. Zanje je treba upoštevati enaka priporočila za odmerjanje kot za ostale odrasle bolnike.

Jetrna okvara:
Študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. Pri odločitvi glede uporabe sugamadeksa pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali pri bolnikih z jetrno okvaro s spremljajočo koagulopatijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro: sugamadeks se izloča predvsem skozi ledvice, zato prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija (od rojstva do 17. leta starosti)

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

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

Za prekinitev blokade, inducirane z rokuronijem, pri ponovnem pojavu T_2, je priporočljiv odmerek 2 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

Takojšnja prekinitev blokade:
Takojšnje prekinitve blokade pri pediatrični populaciji niso preučevali.

Način uporabe
Intravenska uporaba.
Sugamadeks je treba dati intravensko v obliki enkratne bolusne injekcije. Bolusno injekcijo je treba dati hitro, v 10 sekundah, v obstoječo intravensko cevko (glejte poglavje 6.6). V kliničnih preskušanjih so sugamadeks dajali le v obliki enkratne bolusne injekcije.

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 živčno-mišični blokadi, je takoj po operaciji priporočljivo spremljanje bolnika, če bi prišlo do neželenih učinkov, vključno s ponovitvijo živčno-mišične blokade.

Spremljanje dihalne funkcije med popuščanjem blokade:
Obvezna je uporaba umetnega predihavanja, dokler bolnik po prekinitvi živčno-mišične blokade ne začne spet ustrezno samostojno dihati. Tudi če živčno-mišična blokada že popolnoma popusti, lahko druga zdravila, ki se uporabljajo perioperativno ali postoperativno, oslabijo dihalno funkcijo in bolnik bo zato mogoče še vedno potreboval umetno predihavanje.
Če se živčno-mišična blokada pri bolniku ponovi po odstranitvi dihalne cevke, je treba zagotoviti ustrezno umetno predihavanje.

Ponovitev živčno-mišične blokade:
V kliničnih študijah pri osebah, zdravljenih z rokuronijem ali vekuronijem, pri katerih se je sugamadeks dal v odmerku, predpisanim za željeno globino živčno-mišične blokade, je bila, glede na spremljanje živčno-mišičnega prenosa ali klinične dokaze, opažena 0,20-odstotna incidenca ponovitve živčno-mišične blokade. Uporaba odmerkov, manjših od priporočenih, lahko povzroči povečano tveganje za ponovni pojav živčno-mišične blokade po prvotni prekinitvi in ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Vpliv na hemostazo:
V študiji pri prostovoljcih je uporaba sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg povzročila največje srednje podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ; aPTT - activated Partial Thromboplastin Time) za 17 % in mednarodnega normaliziranega razmerja protrombinskega časa (PČ(INR); PT(INR) - Prothrombin Time International Normalized Ratio) za 11 %, uporaba sugamadeksa v odmerkih po 16 mg/kg pa največje srednje podaljšanje vrednosti aPTČ za 22 % in vrednosti PČ(INR) za 22 %. To manjše srednje podaljšanje vrednosti aPTČ in PČ(INR) je bilo kratkotrajno (≤ 30 minut). Po podatkih iz klinične zbirke podatkov (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 antikoagulanti ni bilo nobenega klinično

pomembnega učinka na incidenco perioperativnih ali postoperativnih zapletov s krvavitvami.

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

Povečanega tveganja za krvavitve ni mogoče izključiti pri bolnikih:

- ki imajo dedno pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi, odvisnih od vitamina K;
- ki že imajo koagulopatijo;
- ki jemljejo kumarinske derivate in imajo pri tem vrednost INR nad 3,5;
- ki uporabljajo antikoagulante 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 zaplete s krvavitvami, pri čemer mora upoštevati bolnikovo anamnezo o krvavitvah in vrsto načrtovanega kirurškega posega. Če tem bolnikom date sugamadeks, je priporočljivo spremljanje hemostaze in parametrov koagulacije.

Časovni presledki pred ponovnim dajanjem mišičnih relaksantov (NMBA - NeuroMuscular Blocking Agents) po prekinitvi blokade s sugamadeksom:

Preglednica 1: Ponovno dajanje 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

Po ponovnem dajanju 1,2 mg/kg rokuronija v času 30 minut po dajanju sugamadeksa se lahko začetek delovanja živčno-mišične blokade zakasni do približno 4 minute, trajanje živčno-mišične blokade pa se lahko skrajša za približno do 15 minut.

Na podlagi 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 časovni presledek, mora biti odmerek rokuronija za novo živčno-mišično blokado 1,2 mg/kg.

Ponovno dajanje rokuronija ali vekuronija po takojšnji prekinitvi blokade (16 mg/kg sugamadeksa): v zelo redkih primerih, v katerih bi to lahko bilo potrebno, je priporočljiv časovni presledek 24 ur.

Če je živčno-mišična blokada potrebna pred potekom priporočenega časovnega presledka, je treba uporabiti **nesteroidni mišični relaksant**. Začetek delovanja depolarizirajočega mišičnega relaksanta je lahko počasnejši od pričakovanega, ker je lahko precejšnji delež postsinaptičnih nikotinskih receptorjev še vedno zaseden z mišičnim relaksantom.

Ledvična okvara:
Uporaba sugamadeksa pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, vključno s tistimi, ki potrebujejo dializo, ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Plitva anestezija:
Pri namerni prekinitvi živčno-mišične blokade med anestezijo so v kliničnih preskušanjih občasno opazili znake plitve anestezije (premikanje bolnika, kašljanje, grimase in sesanje trahealne cevke). Če med anestezijo pride do prekinitve živčno-mišične blokade, je treba bolniku, glede na klinične indikacije, dati dodatne odmerke anestetika in/ali opioida.

Izrazita bradikardija:

V redkih primerih so v nekaj minutah po dajanju sugamadeksa za prekinitev živčno-mišične blokade opazili izrazito bradikardijo. Bradikardija lahko občasno povzroči srčni zastoj (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba med prekinitvijo živčno-mišične blokade in po njej skrbno spremljati, če bi prišlo do 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 namenskih študij pri bolnikih z jetrno okvaro niso izvedli. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba zdraviti zelo previdno. V primeru jetrne okvare s spremljajočo koagulopatijo glejte informacije o vplivu na hemostazo.

Uporaba na oddelkih za intenzivno nego:
Uporabe sugamadeksa niso proučevali pri bolnikih, ki so rokuronij ali vekuronij prejemali na oddelkih za intenzivno nego.

Uporaba za prekinitev delovanja mišičnih relaksantov, ki niso rokuronij ali vekuronij:
Sugamadeks se ne sme uporabljati za prekinitev blokade, inducirane z **nesteroidnimi** mišičnimi relaksanti, kot so spojine sukcinilholina ali benzilizokinolina.
Sugamadeks se ne sme uporabljati za prekinitev živčno-mišične blokade, inducirane z drugimi **steroidnimi** mišičnimi relaksanti, razen z rokuronijem ali vekuronijem, ker za te primere ni podatkov o varnosti in učinkovitosti. O prekinitvi blokade, inducirane s pankuronijem, je sicer na voljo malo podatkov, vendar se svetuje, da se sugamadeks v tem primeru ne uporabi.

Zapoznelo popuščanje blokade:
Stanja, ki so povezana s podaljšanjem cirkulacijskega časa, kot so bolezni srca in ožilja, starost (za čas popuščanja blokade pri starostnikih glejte poglavje 4.2) ali edematozna stanja (npr. huda jetrna okvara), so lahko povezana z daljšim časom popuščanja.

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).

Natrij:
To zdravilo vsebuje do 9,2 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

Informacije v tem poglavju temeljijo na vezavni afiniteti med sugamadeksom in drugimi zdravili ter na 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 se ne pričakujejo nikakršne klinično pomembne farmakodinamične interakcije z drugimi zdravili, z izjemo naslednjih:
Pri uporabi toremifena in fusidne kisline ni mogoče izključiti možnosti izpodrivanja učinkovin (klinično pomembne interakcije vezave se ne pričakujejo).
Pri uporabi hormonskih kontraceptivov ni mogoče izključiti klinično pomembnih interakcij zaradi vezave na učinkovine (interakcije izpodrivanja se ne pričakujejo).

Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost sugamadeksa (interakcije zaradi izpodrivanja):
Z dajanjem nekaterih zdravil po dajanju sugamadeksa bi ta teoretično lahko izrinila rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom. Zaradi tega bi lahko prišlo do ponovnega pojava živčno-mišične blokade. V tem primeru je treba bolnika umetno predihavati. Če se zdravilo, ki je povzročilo izpodrivanje, daje z infuzijo, jo je treba ustaviti. V primerih, v katerih se lahko pričakujejo morebitne interakcije zaradi izpodrivanja, je treba bolnike po parenteralnem dajanju drugega zdravila v času 7,5 ure po dajanju sugamadeksa skrbno opazovati, če bi prišlo do znakov ponovitve živčno-mišične blokade (približno do 15 minut).

Toremifen:
Pri uporabi toremifena, ki ima razmeroma veliko vezavno afiniteto do sugamadeksa in je lahko prisoten v razmeroma velikih plazemskih koncentracijah, bi lahko prišlo do delnega izpodrivanja vekuronija ali rokuronija iz kompleksa s sugamadeksom. Klinični zdravniki se morajo zavedati, da se povrnitev razmerja T_4/T_1 na 0,9 posledično lahko zakasni pri bolnikih, ki na dan operacije prejmejo toremifen.

Intravensko dajanje fusidne kisline:
Uporaba fusidne kisline v predoperativni fazi lahko povzroči določeno zakasnitev pri povrnitvi razmerja T_4/T_1 na 0,9. V postoperativni fazi se ponovitev živčno-mišične blokade ne pričakuje, ker se fusidna kislina infundira več ur in se kumulira v krvi od 2 do 3 dni. Za informacije o ponovnem dajanju sugamadeksa glejte poglavje 4.2.

Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost drugih zdravil (interakcije zaradi vezave):
Z dajanjem sugamadeksa se lahko zmanjša učinkovitost nekaterih zdravil, ker se lahko njihove koncentracije proste učinkovine (nevezane frakcije) v plazmi zmanjšajo. Če se tak primer opazi, se kliničnemu zdravniku svetuje, da razmisli o ponovnem dajanju teh zdravil, ponovnem dajanju terapevtsko enakovrednega zdravila (najbolje iz druge kemijske skupine) in/ali nefarmakoloških ukrepih, kot je ustrezno.

Hormonski kontraceptivi:
Napovedali so, da interakcija med sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg in progestogenom povzroči zmanjšanje izpostavljenosti progestogenu (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 se pričakuje, da je ta učinek manjši. Zato se dajanje bolusnega odmerka sugamadeksa šteje za enakovredno enemu izpuščenemu dnevnemu odmerku **peroralnih** kontracepcijskih steroidov (kombiniranih ali izključno progestogenskih). Če se sugamadeks da bolnici na isti dan, kot je vzela peroralni kontraceptiv, je treba upoštevati priporočila za ravnanje v primeru izpuščenega odmerka v navodilu za uporabo peroralnega kontraceptiva. V primeru uporabe drugih hormonskih kontraceptivov, ki **niso peroralni**, mora bolnica naslednjih 7 dni uporabljati dodatno nehormonsko kontracepcijsko metodo in upoštevati priporočila v navodilu za uporabo tega kontraceptiva.

Interakcije zaradi podaljšanega učinka rokuronija ali vekuronija:
Pri uporabi zdravil, ki okrepijo živčno-mišično blokado, v postoperativnem obdobju, morate biti posebej pozorni na možnost ponovitve živčno-mišične blokade. V navodilu za uporabo rokuronija ali vekuronija glejte seznam zdravil, ki okrepijo živčno-mišično blokado. Če se opazi ponovitev živčno-mišične blokade, bo bolnika morda treba umetno predihavati in mu znova dati sugamadeks (glejte poglavje 4.2).

Vpliv na laboratorijske preiskave:
Sugamadeks na splošno ne vpliva na laboratorijske preiskave; možna izjema je analiza progesterona v serumu. Vpliv na to preiskavo je opažen 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 povzročila največje srednje podaljšanje vrednosti aPTČ za 17 % in vrednosti PČ(INR) za 11 %, uporaba sugamadeksa v odmerkih po 16 mg/kg pa največje srednje podaljšanje vrednosti aPTČ za 22 % in vrednosti PČ(INR) za 22 %. To manjše srednje podaljšanje vrednosti aPTČ in PČ(INR) je bilo kratkotrajno (≤ 30 minut).
V poskusih *in vitro* so opazili farmakodinamično interakcijo (podaljšanje vrednosti aPTČ in PČ) 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 v poglavju 4.4 je treba 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 neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.
Pri dajanju sugamadeksa nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje
Ni znano, ali se sugamadeks izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje sugamadeksa v mleko. Peroralna absorpcija ciklodekstrinov je na splošno majhna, zato se po dajanju enkratnega odmerka doječim materam ne pričakuje nobenega učinka na dojenega otroka.
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 na živalih za oceno plodnosti ne kažejo škodljivih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Sugamadeks Baxter nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Zdravilo Sugamadeks Baxter se pri kirurških bolnikih daje sočasno z mišičnimi relaksanti in anestetiki. Vzročnost neželenih učinkov je zato težko oceniti.
Neželeni učinki, o katerih so pri kirurških bolnikih najpogosteje poročali, so bili kašelj, zapleti v dihalnih poteh pri anesteziji, zapleti pri anesteziji, hipotenzija pri posegu in zaplet pri posegu (pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici
Varnost sugamadeksa so ovrednotili pri 3519 posameznikih na podlagi združene zbirke podatkov o varnosti zdravila iz študij faz I–III. V preskušanjih, primerjanih s placebom, v katerih so osebe prejele anestezijo in/ali mišične relaksante (1078 oseb je bilo izpostavljenih sugamadeksu, 544 pa placebu), so poročali o naslednjih neželenih učinkih:
(zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000))

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinki (priporočeni izrazi)**
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) hipotenzija pri posegu zaplet pri posegu

Opis izbranih neželenih učinkov
Preobčutljivostne reakcije na zdravilo:

Pri nekaterih bolnikih in prostovoljcih (za informacije o prostovoljcih glejte »Podatki o zdravih prostovoljcih« v nadaljevanju) so se pojavile preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. V kliničnih preskušanjih pri kirurških bolnikih so o teh reakcijah poročali občasno, v obdobju po začetku trženja pa je njihova pogostnost neznana.
Te reakcije so bile raznolike in so obsegale posamezne primere kožnih reakcij, pa tudi resne sistemske reakcije (tj. anafilaksija, anafilaktični šok), ter so se pojavile pri bolnikih, ki predhodno niso bili izpostavljeni sugamadeksu.
Simptomi, povezani s temi reakcijami, lahko vključujejo: rdečico, urtikarijo, eritematozni izpuščaj, (hudo) hipotenzijo, tahikardijo, otekanje jezika, otekanje žrela, bronhospazem in učinke, povezane 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 pri ravnanju z endotrahealno cevko, kašljanje, blag upor/spazem, vzburjenost med kirurškim posegom, kašljanje med postopkom anestezije ali kirurškim posegom ali z anestezijo povezano spontano dihanje bolnika.

Zapleti pri anesteziji:
Zapleti pri anesteziji, ki kažejo na povrnitev živčno-mišične funkcije, vključujejo premikanje udov ali telesa ali kašljanje med postopkom anestezije ali med kirurškim posegom, grimase ali sesanje endotrahealne cevke. Glejte poglavje 4.4, Plitva anestezija.

Zaplet pri posegu:
Zapleti pri posegu so vključevali kašljanje, tahikardijo, bradikardijo, premikanje in pospešen srčni utrip.

Izrazita bradikardija:
V obdobju po začetku trženja so v nekaj minutah po dajanju sugamadeksa opazili posamezne primere izrazite bradikardije in bradikardije s srčnim zastojem (glejte poglavje 4.4).

Ponovitev živčno-mišične blokade:
V kliničnih študijah pri osebah, zdravljenih z rokuronijem ali vekuronijem, pri katerih se je sugamadeks dal v odmerku, predpisanim za želeno globino živčno-mišične blokade (N = 2022), je bila glede na spremljanje živčno-mišičnega prenosa ali klinične dokaze opažena 0,20-odstotna incidenca ponovitve živčno-mišične 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 incidenco preobčutljivostnih reakcij na zdravilo. Poročila o domnevni preobčutljivosti je ocenjevala komisija, ki ni imela podatkov o zdravljenju. Incidenca ocenjevane preobčutljivosti je v skupini s placebom znašala 1,3 %, v skupini s sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg je znašala 6,6 %, v skupini s sugamadeksom v odmerku 16 mg/kg pa 9,5 %. Poročil o anafilaksiji po placebu ali sugamadeksu v odmerku 4 mg/kg ni bilo. Po prvem odmerku sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg je prišlo do enega primera ocenjevane anafilaksije (0,7-odstotna incidenca). O povečani pogostnosti ali resnosti preobčutljivosti po večkratnem odmerjanju sugamadeksa ni bilo nobenega dokaza.
V prejšnji podobno zasnovani študiji je prišlo do treh ocenjenih primerov anafilaksije, do vseh je prišlo po odmerku 16 mg/kg sugamadeksa (2-odstotna incidenca).
V združeni zbirki podatkov iz faze I so med neželene učinke, ki veljajo za pogoste (≥ 1/100 do < 1/10) ali zelo pogoste (≥ 1/10) in bolj pogoste pri osebah, zdravljenih s sugamadeksom, kot pri osebah v skupini s placebom, vključeni disgevzija (10,1 %), glavobol (6,7 %), navzea (5,6 %), urtikarija (1,7 %), pruritus (1,7 %), omotica (1,6 %), bruhanje (1,2 %) in abdominalne bolečine (1,0 %).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pljučni bolniki:
V obdobju po začetku trženja in v enem namenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo pljučnih zapletov so poročali o bronhospazmu kot o možnem z zdravilom povezanem neželenem

učinku. Kot pri vseh bolnikih z anamnezo pljučnih zapletov se mora zdravnik zavedati možnosti za pojav bronhospazma.

Pediatrična populacija

V študijah, ki so jih opravili pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 17. leta starosti je bil varnostni profil sugamadeksa (do 4 mg/kg) na splošno podoben profilu pri odraslih bolnikih.

Bolniki z bolezensko debelostjo
V enem namenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih z bolezensko 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 faz I-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 enem primeru nenamernega prevelikega odmerjanja z odmerkom 40 mg/kg, pri katerem ni prišlo do nobenih pomembnih neželenih učinkov. V študiji prenašanja zdravila pri ljudeh so sugamadeks dajali v odmerkih do 96 mg/kg. Poročali niso o nobenih 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 po 3–6 urah dialize zmanjša za do 70 %.

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 z mišičnim relaksantom rokuronijem ali vekuronijem tvori kompleks in tako zmanjšuje količino mišičnega relaksanta, ki je na voljo za vezavo na nikotinske receptorje v živčno-mišičnem stiku. To vodi do prekinitve živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem ali vekuronijem.

Farmakodinamični učinki:
V študijah odvisnosti odziva od odmerka zdravila so sugamadeks dajali v odmerkih od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg po blokadi, inducirani z rokuronijem (0,6 mg/kg, 0,9 mg/kg, 1,0 mg/kg in 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida z vzdrževalnimi odmerki ali brez njih), in po blokadi, inducirani z vekuronijem (0,1 mg/kg vekuronijevega bromida z vzdrževalnimi odmerki ali brez njih), v različnih časovnih točkah/globinah blokade. V teh študijah so opazili jasno odvisnost odziva od odmerka.

Klinična učinkovitost in varnost:
Sugamadeks se lahko da v več časovnih točkah po dajanju rokuronijevega ali vekuronijevega bromida:

Rutinska prekinitev – globoka živčno-mišična blokada:
V ključni študiji so bili bolniki randomizirani v skupino, ki je prejela rokuronij, ali v skupino, ki je prejela vekuronij. Po zadnjem odmerku rokuronija ali vekuronija pri odčitku 1–2 PTC so bolnikom randomizirano dali 4 mg/kg sugamadeksa ali 70 µg/kg neostigmina. Čas od začetka dajanja sugamadeksa ali neostigmina do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 je znašal:

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

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

Rutinska prekinitev – zmerna živčno-mišična blokada:
V drugi ključni študiji so bili bolniki randomizirani v skupino, ki je prejela rokuronij, ali v skupino, ki je prejela vekuronij. Po zadnjem odmerku rokuronija ali vekuronija pri ponovnem pojavu T_2 so bolnikom randomizirano dali 2 mg/kg sugamadeksa ali 50 µg/kg neostigmina. Čas od začetka dajanja sugamadeksa ali neostigmina do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 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 0,9

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

Prekinitev živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem, ki je bila dosežena s sugamadeksom, so primerjali s prekinitvijo živčno-mišične blokade, inducirane s cisatrakurijem, ki je bila dosežena z neostigminom. Pri ponovnem pojavu T_2 so bolnikom dali sugamadeks v odmerku 2 mg/kg ali neostigmin v odmerku 50 µg/kg. S sugamadeksom so dosegli hitrejšo prekinitev živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem, kot pa z neostigminom pri prekinitvi živčno-mišične blokade, inducirane s cisatrakurijem:

Preglednica 5: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa ali neostigmina pri ponovnem pojavu

T_2 po uporabi rokuronija ali cisatrakurija do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9

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

Za takojšnjo prekinitev:
Čas do popuščanja živčno-mišične blokade, inducirane 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 pozneje) popusti živčno-mišično blokado, inducirano z rokuronijem (v odmerku 1,2 mg/kg).

Preglednica 6: Čas (v minutah) od dajanja rokuronija in sugamadeksa ali sukcinilholina do povrnitve T_1 na 10 %

Mišični relaksant	Režim zdravljenja	
	rokuronij in sugamadeks (16 mg/kg)	sukcinilholin (1 mg/kg)
N	55	55
Mediana (minute)	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 prekinitev živčno-mišične blokade z uporabo sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg, ki se je dal po 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida:

Preglednica 7: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa 3 minute po rokuroniju do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9, 0,8 ali 0,7

	Povrnitev razmerja T_4/T_1 na 0,9	Povrnitev razmerja T_4/T_1 na 0,8	Povrnitev razmerja T_4/T_1 na 0,7
N	65	65	65
Mediana (minute)	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 s hudo ledvično okvaro ali brez nje. V eni študiji so sugamadeks dali po blokadi, inducirani z rokuronijem, pri 1–2 PTC (4 mg/kg; N = 68), v drugi študiji pa so sugamadeks dali pri ponovnem pojavu T_2 (2 mg/kg; N = 30). Popuščanje blokade je bilo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro nekoliko daljše kot pri bolnikih brez ledvične okvare. V teh študijah niso poročali o rezidualni živčno-mišični blokadi ali ponovitvi živčno-mišične blokade pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Bolniki z bolezensko debelostjo:
V preskušanju pri 188 bolnikih z diagnosticirano bolezensko debelostjo so preučevali čas popuščanja zmerne do globoke živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem 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 in dvojno slepo. Glede na združene podatke o globini blokade in mišičnih relaksantih, je bila mediana časa popuščanja do razmerja zaporedja štirih dražljajev (TOF – Train-Of-Four) ≥ 0,9 pri bolnikih, ki so prejeli odmerek glede na dejansko telesno maso (1,8 minute), statistično pomembno krajša ($p < 0,0001$) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli odmerek glede na idealno telesno maso (3,3 minute).

Pediatrična populacija:
Od 2. leta starosti do < 17 let:
V preskušanju pri 288 bolnikih, starih od 2 do < 17 let so preučevali varnost in učinkovitost sugamadeksa v primerjavi z neostigminom, kot učinkovino za prekinitev živčno-mišične blokade, inducirane z rokuronijem ali vekuronijem.

Čas popuščanja od zmerne blokade do razmerja zaporedja štirih dražljajev (TOF) ≥ 0,9 je bil pri skupini bolnikov, ki so prejeli 2 mg/kg sugamadeksa, pomembno krajši v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli neostigmin (geometrična srednja vrednost 1,6 minute pri odmerku 2 mg/kg sugamadeksa in 7,5 minute pri neostigminu, razmerje geometričnih srednjih vrednosti 0,22, 95 % IZ (0,16; 0,32), (p < 0,0001). Z odmerkom 4 mg/kg sugamadeksa je bila dosežena prekinitev globoke živčno-mišične blokade z geometrično srednjo vrednostjo 2,0 minute, kar je podobno rezultatom, opaženim pri odraslih. Navedeni učinki so bili skladni pri vseh preiskovanih starostnih skupinah (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.

Od rojstva do < 2. leta starosti:
Varnost in učinkovitost sugamadeksa v primerjavi z neostigminom, kot učinkovino za prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, ki je nastala po uporabi rokuronija ali vekuronija, so proučevali v preskušanju pri 145 bolnikih od rojstva do < 2. leta starosti. Čas popuščanja od zmerne živčnomišične blokade je bil pomembno krajši (p = 0,0002) pri udeležencih, ki so prejemali sugamadeks v odmerku 2 mg/kg, v primerjavi z udeleženci, ki so prejemali neostigmin (mediana 1,4 minute za sugamadeks v odmerku 2 mg/kg in 4,4 minute za neostigmin; razmerje ogroženosti = 2,40; 95 % IZ: 1,37; 4,18). Sugamadeks v odmerku 4 mg/kg je dosegel hitro popuščanje po globoki živčnomišični blokadi z mediano 1,1 minute. Ti učinki so bili skladni med vsemi proučevanimi starostnimi skupinami (od rojstva do 27 dni; od 28 dni do < 3 mesecev; od 3 mesecev do < 6 mesecev in od 6 mesecev do < 2 let). 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 incidenco aritmij, nastalih med zdravljenjem (sinusna bradikardija, sinusna tahikardija ali druge srčne aritmije) po dajanju sugamadeksa.
Pri bolnikih, ki so prejeli sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg ali 16 mg/kg), je bila incidenca aritmij, nastalih med zdravljenjem, na splošno podobna kot pri kombinaciji neostigmina (v odmerku 50 µg/kg do največ 5 mg) in glikopironija (v odmerku 10 µg/kg do največ 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-III, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Glejte poglavje 4.8.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri sugamadeksa so bili izračunani iz skupnega seštevka koncentracij sugamadeksa, ki je bil vezan v obliki kompleksov ali nevezan. Za farmakokinetične parametre, kakršna sta očistek in porazdelitveni volumen, se predpostavlja, da so pri osebah v anesteziji enaki pri nevezanem sugamadeksu in sugamadeksu, vezanem v obliki kompleksov.

Porazdelitev:
Opaženi porazdelitveni volumen sugamadeksa v stanju dinamičnega ravnovesja znaša približno 11–14 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 veže na plazemske beljakovine ali na eritrocite. Pri dajanju v obliki i.v. bolusnega odmerka ima sugamadeks linearno kinetiko v razponu odmerkov od 1 mg/kg 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 izloči v 24 urah. 96 % odmerka se izloči s

sečem, od tega vsaj 95 % sugamadeksa v nespremenjeni obliki. Izločanje 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, v kateri so primerjali bolnike s hudo ledvično okvaro in bolnike z normalnim delovanjem ledvic, so bile vrednosti sugamadeksa v plazmi v prvi uri po dajanju odmerka 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 vsaj 48 ur po prejetem odmerku.
V drugi študiji, v kateri so primerjali osebe z zmerno ali hudo ledvično okvaro in osebe z normalnim delovanjem ledvic, se je s pešanjem delovanja ledvic očistek sugamadeksa postopoma zmanjševal, $t_{1/2}$ pa postopoma podaljševal. Izpostavljenost je bila 2-krat večja pri osebah z zmerno ledvično okvaro in 5-krat večja pri osebah s hudo ledvično okvaro. Pri osebah s hudo ledvično insuficienco koncentracije sugamadeksa po 7 dneh po prejemu odmerka niso bile več zaznavne.

Preglednica 8: Povzetek farmakokinetičnih parametrov sugamadeksa glede na starost in delovanje ledvic je prikazan v nadaljevanju:

Izbrane značilnosti bolnika				**Srednja vrednost predvidenih farmakokinetičnih (PK) parametrov (% KV*)**		
Demografski podatki Starost Telesna masa	Delovanje ledvic Očistek kreatinina (ml/min)			Očistek (ml/min)	Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (l)	Razpolovni čas izločanja (h)
Odrasla oseba	normalno		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 let 75 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	50 30 10	48 (28) 29 (28) 8,9 (27)	15 15 16	4,1 (25) 7,0 (26) 23 (27)
Starostnik	normalno		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 let 75 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	50 30 10	48 (27) 29 (26) 8,9 (28)	15 15 16	4,1 (25) 6,9 (25) 23 (27)
Mladostnik	normalno		95	71 (27)	10	2 (23)
15 let 56 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	48 29 9,5	41 (28) 25 (28) 7,4 (28)	11 12 12	3,8 (25) 6,3 (25) 22 (28)
Srednje otroštvo	normalno		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 let 28 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	30 18 6	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Zgodnje otroštvo	normalno		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 let 11 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	18 11 3,7	11 (28) 6,1 (27) 1,6 (27)	3,5 3,6 3,7	4,2 (25) 7,6 (27) 28 (27)
Malček	normalno		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 let 11 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	14 8,4 2,8	7,6 (28) 4,2 (28) 1,1 (27)	2,5 2,6 2,6	4,4 (26) 7,9 (28) 29 (27)
dojenček	normalno		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 mesecev 7,9 kg	okvarjeno	blago zmerno	11 6,4	5,4 (27) 2,9 (26)	1,9 1,9	4,6 (26) 8,3 (26)

Izbrane značilnosti bolnika				**Srednja vrednost predvidenih farmakokinetičnih (PK) parametrov (% KV*)**		
Demografski podatki Starost Telesna masa	Delovanje ledvic Očistek kreatinina (ml/min)			Očistek (ml/min)	Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (l)	Razpolovni čas izločanja (h)
		hudo	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
novorojenček	normalno		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dni 3,8 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	6,4 3,9 1,3	5,7 (26) 3,1 (27) 0,77 (27)	1,1 1,1 1,1	2,7 (23) 4,8 (26) 18 (26)

*KV = koeficient variacije

Spol:
Med spoloma niso opazili nobenih razlik.

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

Telesna masa:
Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih in starejših bolnikih ni pokazala nobenega klinično pomembnega odnosa med očistkom in porazdelitvenim volumnom ter telesno maso.

Prekomerna telesna masa:
V eni klinični študiji pri bolnikih z bolezensko debelostjo se je sugamadeks v odmerku 2 mg/kg ali 4 mg/kg dajal glede na dejansko telesno maso (n = 76) ali glede na idealno telesno maso (n = 74). Izpostavljenost sugamadeksu se je po dajanju odmerka glede na dejansko telesno maso ali idealno telesno maso povečala linearno, v odvisnosti od odmerka. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih med bolniki z bolezensko 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, škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ter lokalnega prenašanja zdravila ali njegove združljivosti s krvjo, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri vrstah iz predkliničnih študij pride do očistka sugamadeksa hitro, vendar so ostanke sugamadeksa opazili v kosteh in zobeh mladih podgan. Predklinične študije na mladih odraslih in odraslih podganah kažejo, 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

klorovodikova kislina 3,2 % (za uravnavanje pH) in/ali
natrijev hidroksid (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 inkompatibilnosti z verapamilom, ondansetronom in ranitidinom.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Dokazano je bilo, da je zdravilo po prvem odprtju in redčenju kemično in fizikalno stabilno med uporabo 48 ur pri temperaturi med 2 °C in 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam, običajno pa ne smejo biti daljši od 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če se je redčenje izvedlo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml ali 5 ml raztopine v stekleni viali (tipa 1), zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume z aluminijastim zapornim obročkom in odstranljivo zaporko.
Pakiranja: 10 vial po 2 ml ali 10 vial po 5 ml.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Sugamadeks Baxter se lahko injicira v intravensko cevko 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 raztopino glukoze 25 mg/ml (2,5 %); raztopino Ringerjevega laktata; Ringerjevo raztopino; in raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

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

Uporaba pri pediatrični populaciji
Za pediatrične bolnike se lahko zdravilo Sugamadeks Baxter redči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) do koncentracije 10 mg/ml (glejte poglavje 6.3).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter Holding B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nizozemska

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

H/23/03030/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.10.2025