

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sugamadeks Orion 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine 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.

Vsebuje do 9,7 mg natrija/ml (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, brez vidnih delcev
pH vrednost raztopine je med 7 in 8, osmolalnost pa med 300 in 500 mosm/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 pediatričnih bolnikih od rojstva do 17. leta, 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 globine mišične relaksacije, ki jo je treba prekiniti. Priporočeni odmerek sugamadeksa ni odvisen od vrste anestezije. Sugamadeks lahko uporabljamo za prekinitev različnih globin 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 sugamadeksa 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).

Sugamadeks v odmerku 2 mg/kg priporočamo, če pride do spontanega popuščanja 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 prekinitev živčnomišične blokade dosežemo nekoliko krajši čas (mediana vrednost) do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 pri z rokuronijem povzročni blokadi kot pri z vekuronijem povzročni živčnomišični blokadi (glejte poglavje 5.1).

Takojšnja prekinitev z rokuronijem povzročene blokade:

Če je iz kliničnih razlogov potrebna takojšnja prekinitev živčnomišične blokade po uporabi rokuronija, priporočamo uporabo 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 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 sugamadeksa za takojšnjo prekinitev z vekuronijem povzročene živčnomišične blokade.

Ponovna uporaba sugamadeksa:

V izjemnih primerih, ko se živčnomišična blokada po operaciji ponovi (glejte poglavje 4.4) po prejemu začetnega odmerka sugamadeksa 2 mg/kg ali 4 mg/kg, priporočamo ponovni odmerek 4 mg/kg sugamadeksa. Po drugem odmerku sugamadeksa je treba bolnika natančno nadzirati in se prepričati, če je mišična funkcija zadostna.

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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) uporabe sugamadeksa 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 sugamadeksa pri teh bolnikih (glejte tudi poglavje 5.1).

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

Starostniki:

Po dajanju sugamadeksa 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 starostnikih (starih od 65 do 74 let) 2,6 minut in pri zelo starih bolnikih (starih 75 let ali več) 3,6 minut. Čeprav je čas popuščanja živčnomišične blokade pri starostnikih daljši, veljajo zanje enaka priporočila za odmerjanje kot za vse odrasle bolnike (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s prekomerno telesno maso:

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso, vključno pri bolnikih z morbidno debelostjo (indeks telesne mase $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), je odmerek sugamadeksa odvisen od bolnikove dejanske telesne mase. Pri njih je treba upoštevati enaka priporočila kot za vse odrasle bolnike.

Jetрна okvara:

Študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso bile opravljene. Previdnost je potrebna pri odločitvi glede uporabe sugamadeksa pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali z jetrno okvaro s spremljajočo koagulopatijo (glejte poglavje 4.4).

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

Pediatrična populacija (od rojstva do 17. leta starosti)

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

Rutinska prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa:

Če je izmerjena stopnja mišične relaksacije najmanj 1-2 PTC, za prekinitve z rokuronijem povzročene živčnomišične blokade priporočamo sugamadeks v odmerku 4 mg/kg.

Za prekinitve z rokuronijem povzročene živčnomišične blokade pri ponovnem pojavu T₂ priporočamo odmere 2 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

Takojšnja prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa:

Takojšnje prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa pri pediatrični populaciji niso proučevali.

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 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 kljub temu še vedno potrebuje 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 stopnjo živčnomišične blokade, je bila glede na spremljanje živčnomišičnega prenosa ali kliničnih dokazov opažena 0,20 % incidenca ponovitve živčnomišične blokade. Uporaba odmerkov, ki so manjši od priporočenih, lahko vodi do povečanega tveganja za ponovitev živčnomišične blokade po prvotni prekinitvi in ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Vpliv na hemostazo:

V študiji pri prostovoljcih je po uporabi sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg bilo največje povprečno podaljšanje aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTT) 17 oz. 22 % in mednarodnega normaliziranega razmerja protrombinskega časa [PT(INR)] 11 oz. 22 %. To manjše povprečno podaljšanje aPTT in PT(INR) je bilo kratkotrajno (≤ 30 minut). Po podatkih iz klinične podatkovne baze (N = 3.519) in iz študije pri 1.184 bolnikih z 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, heparinoidov z nizko molekularno maso, rivaroksabana in dabigatrana. Pri bolnikih, ki v času po operaciji prejema 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 predpišete sugamadeks, je priporočljivo spremljanje hemostaze in parametrov koagulacije.

Časovni presledki pred ponovno uporabo mišičnih relaksantov 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 podaljša do približno 4 minute in čas trajanja živčnomišične blokade skrajša do približno 15 minut.

Na osnovi farmakokinetičnega modeliranja je pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro priporočeni časovni presledki 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 presledki 24 ur.

Če se izkaže, da je pri bolniku potrebna ponovna živčnomišična blokada, še preden mine celoten priporočeni časovni presledki, 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 z jetri, zato niso bile opravljene študije 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:

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

Prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa po uporabi drugih mišičnih relaksantov in ne rokuronija ali vekuronija:

Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, povzročene z **nesteroidnimi** mišičnimi relaksanti, kot so spojine suksinilholina ali benzilizokinolina.

Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene z drugimi **steroidnimi** mišičnimi relaksanti in ne 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.

Upočasnjeno popuščanje blokade:

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

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo:

Zdravnik mora biti pripravljen na možnost pojava preobčutljivostnih reakcij na zdravilo (vključno z anafilaktičnimi reakcijami) in mora uvesti potrebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.8).

Natrij:

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 farmakodinamskih interakcij z drugimi zdravili, z naslednjimi izjemami:

Pri toremifenu in fusidni kislini ni mogoče izključiti možnosti izpodrivanja zdravila iz kompleksa (ni pa pričakovati klinično pomembnih interakcij vezave drugih zdravil).

Pri hormonskih kontraceptivih ni mogoče izključiti klinično pomembnih interakcij zaradi vezave drugih zdravil (ni pa pričakovati interakcij zaradi izpodrivanja zdravila iz kompleksa).

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

Pri dajanju nekaterih zdravil po sugamadeksu bi lahko ta teoretično izrinila rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom in bi prišlo do ponovitve živčnomišične blokade. Če se to zgodi, morate bolnika priključiti na umetno predihavanje. V primeru, da bolnik prejema takšno zdravilo v infuziji, je treba dajanje tega zdravila prekiniti. V primerih, kjer lahko pričakujete morebitne interakcije zaradi izpodrivanja zdravila, je treba bolnike natančno opazovati glede 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 do sugamadeksa in je lahko prisoten v sorazmerno visokih 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 bodo 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 znižanja koncentracije njihove proste (nevezane) frakcije v plazmi. Če opazite tak primer, svetujemo, da razmislite o ponovni uporabi zdravila, uporabi terapevtsko enakovrednega zdravila (najbolje iz druge kemijske skupine) in/ali nefarmakoloških ukrepov, odvisno od primera.

Hormonski kontraceptivi:

Napovedali so, da interakcije med sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg in progestogenom vodijo do zmanjšane izpostavljenosti progestogenu (34 % vrednosti AUC), kar je podobno zmanjšanju v primerih, ko bolnica vzame svoj dnevni odmerek peroralnega kontraceptiva 12 ur prepozno, kar povzroči zmanjšanje učinkovitosti. Pri estrogenskih kontraceptivih naj bi bil ta učinek manjši. Uporaba bolusnega odmerka sugamadeksa torej šteje za enakovredno enemu izpuščenemu dnevniemu odmerku **peroralnega** kontracepcijskega steroida (kombiniranega ali izključno progestogenskega). 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 dnevih 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 pooperativnem 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 (≤ 30 minut). V poskusih *in vitro* so opazili farmakodinamično interakcijo (podaljšanje vrednosti aPTT in PT) pri uporabi antagonistov vitamina K, nefrakcioniranega heparina, heparinoidov z nizko molekularno maso, rivaroksabana in dabigatrana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študij o medsebojnem delovanju zdravil niso izvedli. Zgoraj omenjene interakcije pri odraslih bolnikih in opozorila iz poglavja 4.4 morate torej upoštevati tudi pri pediatričnih bolnikih.

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, plod 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 dojenčka 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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Sugamadeks Orion 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 3.519 posameznikih na podlagi združene podatkovne baze o varnosti zdravila iz študij faz I-III. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, kjer so osebe prejele anestezijo in/ali živčnomišične relaksante (1.078 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), 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), 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, urtikarija, eritematozni izpuščaj, (huda) hipotenzija, tahikardija, otekanje jezika, otekanje žrela, bronhospazem in učinki, povezani z obstrukcijo pljuč. Hude preobčutljivostne reakcije so lahko smrtno nevarne. V poročilih iz obdobja trženja so opazili preobčutljivost na sugamadeks kot tudi na kompleks sugamadeksa in rokuronija.

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 ($N = 2.022$), 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 zdravljenju (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 placebu 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 16 mg/kg (pojavnost 2,0 %).

V podatkovni bazi združenih podatkov iz I. faze so med neželene učinke, 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 na placebo, vključeni: disgevizija (10,1 %), glavobol (6,7 %), navzea (5,6 %), urtikarija (1,7 %), pruritus (1,7 %), omotica (1,6 %), bruhanje (1,2 %) in bolečine v trebuhu (1,0 %).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pljučni bolniki:

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

Pediatrična populacija

V študijah pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 17. leta starosti, 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 od I. do III. faze (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 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 I. do III. faze (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 sugamadeksa z odmerkom 40 mg/kg, v katerem bolnik ni imel 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, 0,9, 1,0 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 prekinitev 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 mcg/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 mcg/kg)
Rokuronij		
N	37	37
Mediana vrednost (minute)	2,7	49,0
Razpon	1,2–16,1	13,3–145,7
Vekuronij		
N	47	36
Mediana vrednost (minute)	3,3	49,9
Razpon	1,4–68,4	46,0–312,7

Rutinska prekinitev živčnomišične blokade - zmerna živčnomišična blokada:

V neki 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 mcg/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 mcg/kg)
Rokuronij		
N	48	48
Mediana vrednost (minute)	1,4	17,6
Razpon	0,9–5,4	3,7–106,9
Vekuronij		
N	48	45
Mediana vrednost (minute)	2,1	18,9
Razpon	1,2–64,2	2,9–76,2

Prekinitev živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, s pomočjo sugamadeksa so primerjali z odpravo živčnomišične blokade, povzročene s cisatrakurijem, s pomočjo neostigmina. Ob ponovnem pojavu T_2 so bolnikom dali sugamadeks v odmerku 2 mg/kg ali neostigmin v odmerku 50 mcg/kg. S

sugamadexsom so dosegli hitrejšo prekinitev živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, kot z neostigminom pri prekinitvi s cisatrakurijem povzročene živčnomišične blokade:

Preglednica 5: Čas (v minutah) od dajanja sugamadexsa ali neostigmina pri ponovnem pojavu T_2 po uporabi rokuronija ali cisatrakurija do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9

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

Za takojšnjo prekinitev 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 čez 3 minute) odpravi živčnomišično blokado, sproženo z rokuronijem (v odmerku 1,2 mg/kg).

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

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

V združeni analizi so dobili naslednje vrednosti časa, ki je bil potreben za prekinitev živčnomišične blokade, sprožene z 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida, s pomočjo 16 mg/kg sugamadexsa:

Preglednica 7: Čas (v minutah) od dajanja sugamadexsa 3 minute za rokuronijem do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9, 0,8 ali 0,7

	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,9	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,8	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,7
N	65	65	65
Mediana vrednost (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 sugamadexsa 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_2 (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 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 popuščanja zmerne do globoke živčnomišične blokade, sprožene z rekuronijem ali vekuronijem. Bolniki so prejeli 2 mg/kg ali 4 mg/kg sugamadexsa, 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 popuščanja 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:

Od 2. leta starosti do < 17 let:

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 288 bolnikih, starih od 2 do < 17 let.

Čas popuščanja od zmerne živčnomišične blokade do razmerja TOF $\geq 0,9$ je bil pomembno hitrejši v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 2 mg/kg, v primerjavi s skupino, ki je prejela neostigmin (geometrična sredina 1,6 minut za sugamadeks v odmerku 2 mg/kg in 7,5 minut za neostigmin, razmerje geometričnih sredin 0,22; 95 % IZ (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Prekinitev globoke živčnomišične blokade z geometrično sredino 2,0 minut je bila dosežena s sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg, kar je podobno rezultatom, ki so jih opazili pri odraslih. Ti učinki so bili, tako za rokuronij kot vekuronij, skladni med vsemi proučevanimi starostnimi skupinami (od 2 do < 6 let, od 6 do < 12 let, od 12 do < 17 let). 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 prejeli sugamadeks v odmerku 2 mg/kg, v primerjavi z udeleženci, ki so prejeli 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 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 µg/kg do maksimalnega odmerka 5 mg) + glikopirolata (v odmerku 10 µg/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 od I. do III. faze, 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 farmakokinetična parametra, kakršna sta očistek in porazdelitveni volumen, so predpostavili, 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, neprostorne 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.

Presnova:

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 nizke koncentracije sugamadeksa zaznavne še najmanj 48 ur po prejemu 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 je prikazan v spodnji preglednici:

Izbrane značilnosti bolnika				Povprečje predvidenih farmakokinetičnih (PK) parametrov (KV* %)		
Demografija Starost Telesna masa	Delovanje ledvic Očistek kreatinina (ml/min)			Očistek (ml/min)	Volumen porazdelitve 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	2,0 (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)
otrok v srednji dobi otroštva	normalno		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 let 28 kg	okvarjeno	blago zmerno hudo	30 18 6,0	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4,0 (25) 6,8 (26) 25 (27)
otrok v zgodnji dobi otroštva	normalno		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 let 15 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 hudo	11 6,4 2,1	5,4 (27) 2,9 (26) 0,76 (28)	1,9 1,9 1,9	4,6 (26) 8,3 (26) 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:

Niso opazili nobenih razlik med spoloma.

Rasa:

V študiji pri zdravih Japoncih in belcih niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih zdravila. Maloštevilni podatki ne kažejo razlik v farmakokinetičnih parametrih pri ameriških črncih oziroma Američanih afriškega izvora.

Telesna masa:

Analiza populacijske farmakokinetike pri odraslih bolnikih in pri starostnikih 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 se odmerkih, genotoksičnosti in 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 ali kakovost zob, strukturo ali metabolizem kosti. Sugamadeks nima vpliva na celjenje zloma in obnavljanje kosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
natrijev hidroksid (za prilagoditev 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

3 leta

Dokazano je bilo, da je zdravilo po prvem odprtju in po 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 zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren sam uporabnik, in naj čas normalno ne bi presegel 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte. Vialo 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 prozornega stekla, zaprte z sivim zamaškom iz bromobutilne gume in roza aluminijasto zaporko z odmično ploščico.

Velikosti pakiranja: 1 viala ali 10 vial po 2 ml, 1 viala 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 Orion 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 raztopino glukoze 25 mg/ml (2,5 %), raztopino Ringerjevega laktata, Ringerjevo raztopino ter raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

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

Uporaba pri pediatrični populaciji

Za pediatrične bolnike lahko zdravilo Sugamadeks Orion 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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

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

H/23/03017/001-004

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

Datum prve odobritve: 13.7.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 5. 2025