

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sugamadeks Onkogen 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.

Pomožna snov z znanim učinkom:

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 rumeno-rjava raztopina, praktično brez delcev.
pH vrednost raztopine je med 7 in 8, osmolalnost pa med 300 in 500 mosmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sugamadeks lahko daje le anesteziolog ali se ga daje pod nadzorom anesteziologa. Priporočamo uporabo ustrezne tehnike za nadzor popuščanja živčnomišične blokade (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerek sugamadeksa je odvisen od stopnje mišične relaksacije, ki jo je treba prekiniti.

Priporočeni odmerek sugamadeksa ni odvisen od vrste anestezije.

Sugamadeks lahko uporabljamo za prekinitev različnih stopenj mišične relaksacije, dosežene z rokuronijem ali vekuronijem:

Odrasli

Rutinska prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa:

Če je po blokadi živčnomišičnega prenosa z rokuronijem ali vekuronijem izmerjena stopnja mišične relaksacije najmanj 1-2 PTC (post-tetanic counts) po tetanični stimulaciji, priporočamo odmerek 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 povzročeni blokadi kot pri z vekuronijem povzročeni 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 ponovno pojavi (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 spremljati in se prepričati, da je mišična funkcija zadostno povrnjena in trajna.

Ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po sugamadeksu:

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

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara:

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (vključno s tistimi na dializi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) 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 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 starejših odraslih (starih od 65 do 74 let) 2,6 minut in pri zelo starih odraslih (starih 75 let ali več) 3,6 minut. Čeprav je čas popuščanja živčnomišične blokade pri starostnikih daljši, je treba zanje slediti enakim priporočilom za odmerjanje kot pri ostalih odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s prekomerno telesno maso:

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

Jetrna okvara:

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

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

Pediatrična populacija (od rojstva do 17. leta starosti)

Za povečanje natančnosti odmerjanja pri pediatrični populaciji se lahko zdravilo Sugamadeks Onkogen 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 prekinitev z rokuronijem povzročene živčnomišične blokade priporočamo sugamadeks v odmerku 4 mg/kg.

Za prekinitev z rokuronijem povzročene živčnomišične blokade pri ponovnem pojavu T2 priporočamo odmerek 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 dajati 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 dajali samo v obliki enkratnih bolusnih injekcij.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Nadzor dihanja med popuščanjem živčnomišične blokade:

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

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

Ponovitev živčnomišične blokade:

V kliničnih študijah pri osebah, zdravljenih z rokuronijem ali vekuronijem, pri katerih so uporabili sugamadeks v odmerku, predpisanem za željeno globino živčnomišične blokade, je bila, glede na

spremljanje živčnomišičnega prenosa ali klinične dokaze, opažena 0,20 % incidenca ponovitve živčnomišične blokade. Uporaba odmerkov, ki so manjši od priporočenih, lahko vodi do povečanega tveganja za ponovni pojav živčnomišične blokade po prvotni prekinitvi in ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Vpliv na hemostazo:

V študiji pri prostovoljcih je bilo po uporabi sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg največje povprečno podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT - activated partial thromboplastin time) 17 oz. 22 % in mednarodnega normaliziranega razmerja protrombinskega časa (PT(INR) - prothrombin time international normalized ratio) 11 oz. 22 %. To manjše povprečno podaljšanje aPTT in PT(INR) je bilo kratkotrajno (≤ 30 minut). Po podatkih iz klinične podatkovne baze (N=3.519) in iz specifične študije pri 1.184 bolnikih, ki so imeli operacijo zaradi zloma kolka/zamenjave večjega sklepa, pri uporabi sugamadeksa samega v odmerku 4 mg/kg ali v kombinaciji z antikoagulantni ni bilo nobenega klinično pomembnega učinka na incidenco perioperativnih ali postoperativnih hemoragičnih zapletov.

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

Povečanega tveganja za krvavitve ni mogoče izključiti pri bolnikih:

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

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

Časovni presledki pred ponovno uporabo mišičnih relaksantov (NMBA - neuromuscular blocking agents) po prekinitvi blokade s sugamadeksom:

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

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

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

Na osnovi farmakokinetičnega modeliranja mora biti pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro priporočeni časovni presledek pred ponovno uporabo 0,6 mg/kg rokuronija ali 0,1 mg/kg vekuronija po

rutinski prekinitvi blokade s sugamadexsom 24 ur. Če je potreben krajši čas, mora biti odmerek rokuronija za novo živčnomišično blokado 1,2 mg/kg.

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

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

Ledvična okvara:

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

Plitva anestezija:

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

Izrazita bradikardija:

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

Jetrna okvara:

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

Uporaba na oddelkih za intenzivno nego:

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

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, razen z rokuronijem ali vekuronijem, ker ni podatkov o varnosti in učinkovitosti v teh primerih. Sicer je na voljo malo podatkov o prekinitvi blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene s pankuronijem, vendar svetujemo, da v tem primeru ne uporabite sugamadeksa.

Zapoznelo 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 s popuščanjem blokade tekom daljšega časa.

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo:

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

Bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija:

1 ml raztopine vsebuje do 9,7 mg natrija. Odmerek 23 mg natrija v bistvu pomeni 'brez natrija'. Če je potrebno odmeriti več kot 2,4 ml raztopine, morajo to upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

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

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

Toremifen:

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

Intravenska uporaba fusidne kisline:

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

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

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

Hormonski kontraceptivi:

Napovedali so, da interakcija med sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg in progestogenom vodi 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 lahko 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 po-operativnem obdobju, morate biti posebej pozorni na možnost ponovitve živčnomišične blokade. Prosimo, glejte seznam zdravil, ki okrepijo živčnomišično blokado, v navodilu za uporabo rokuronija ali vekuronija. V primeru, da opazite ponovitev živčnomišične blokade, bo bolnik lahko potreboval umetno predihavanje in ponovno uporabo sugamadeksa (glejte poglavje 4.2).

Motnje laboratorijskih preiskav:

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

V študiji pri prostovoljcih je uporaba sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg povzročila največje povprečno podaljšanje aPTT za 17 oz. 22 % in 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, nizkomolekularnih heparinoidov, rivaroksabana in dabigatrana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se sugamadeks izloča v materino mleko pri človeku, študije pri živalih pa so potrdile izločanje zdravila v mleko samic. Peroralna absorpcija ciklodekstrinov je na splošno majhna, zato ni pričakovati nobenega učinka na dojenega otroka po dajanju enkratnega odmerka zdravila doječim materam. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s sugamadeksom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sugamadeks nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sugamadeks se pri kirurških bolnikih uporablja sočasno z mišičnimi relaksanti in anestetiki, zato je težko oceniti vzročno povezanost neželenih učinkov. Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše 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 primerjanih 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, zastрупitve 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 pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli sugamadeksa. Simptomi, povezani s temi reakcijami, so lahko: zardevanje (rdečica), urtikarija, eritematozni izpuščaj, (huda) hipotenzija, tahikardija, otekanje jezika, otekanje žrela, bronhospazem in učinki, povezani z obstrukcijo pljuč. Hude preobčutljivostne reakcije so lahko smrtno nevarne.

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 tem, kdo je dobil katero zdravilo (blinded committee). Pojavnost tako ocenjene preobčutljivosti je bila v skupini, ki je prejela placebo, 1,3 %, v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 4 mg/kg, 6,6 % in v skupini, ki je prejela sugamadeks v odmerku 16 mg/kg, 9,5 %. Poročil o anafilaksiji po placebo ali sugamadeksu v odmerku 4 mg/kg ni bilo. Bil je en primer ocenjene anafilaksije po prvem odmerku sugamadeksa v odmerku 16 mg/kg (pojavnost 0,7 %). O zvečani pogostnosti ali resnosti preobčutljivosti po večkratnem odmerjanju sugamadeksa ni bilo nobenega dokaza.

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

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

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Pljučni bolniki:

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

Pediatrična populacija

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

Bolniki z morbidno debelostjo

V enem namenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih z morbidno debelostjo je bil varnostni profil na splošno podoben profilu pri odraslih bolnikih iz združenih podatkov študij faze 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 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 1 primeru nenamernega prevelikega odmerjanja sugamadeksa z odmerkom 40 mg/kg, pri katerem ni prišlo do nikakršnih pomembnih neželenih učinkov. V študiji prenašanja zdravila pri ljudeh so sugamadeks dajali v odmerkih do 96 mg/kg in niso poročali o nikakršnih od odmerka odvisnih neželenih učinkih ali resnih neželenih učinkih.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki:

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

Klinična učinkovitost in varnost:

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

Rutinska prekinitve živčnomišične blokade – globoka živčnomišična blokada:

V ključni študiji uporabe zdravila so bolnike naključno razvrstili bodisi v skupino, ki je prejela rokuronij, ali pa v skupino, ki je prejela vekuronij. Po dajanju zadnjega odmerka rokuronija ali vekuronija pri

odčitku 1-2 PTC so bolnikom dali 4 mg/kg sugamadeksa ali 70 µg/kg neostigmina, glede na naključno razporeditev v skupino. Čas od začetka dajanja sugamadeksa ali neostigmine bolniku do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9 je znašal:

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

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

Rutinska prekinitev živčnomišične blokade - zmerna živčnomišična blokada:

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

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

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

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 µg/kg. S sugamadeksom 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 sugamadeksa 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 µg/kg)
N	34	39

Mediana vrednost (min)	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 3 minute kasneje) odpravi živčnomišično blokado, sproženo z rokuronijem (v odmerku 1,2 mg/kg).

Preglednica 6: Čas (v minutah) od dajanja rokuronija in sugamadeksa ali sukcinilholina do povrnitve T₁ na 10 %

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

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

Preglednica 7: Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa 3 minute za rokuronijem do povrnitve razmerja T₄/T₁ 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 (min)	1,5	1,3	1,1
Razpon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Ledvična okvara:

V dveh odprtih študijah so primerjali učinkovitost in varnost sugamadeksa pri kirurških bolnikih z ali brez hude ledvične okvare. V eni študiji so sugamadeks dajali po blokadi, povzročeni z rokuronijem, pri PTC 1-2 (4 mg/kg; N=68), v drugi študiji pa so sugamadeks dajali pri ponovnem pojavu T₂ (2 mg/kg; N=30). Okrevanje po blokadi je bilo malo daljše pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, kot pri bolnikih brez ledvične okvare. V teh študijah pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso poročali o rezidualni živčnomišični blokadi ali ponovni živčnomišični blokadi.

Bolniki z morbidno debelostjo:

V preskušanju pri 188 bolnikih z diagnosticirano morbidno debelostjo so preučevali čas popuščanja zmerne do globoke živčnomišične blokade, sprožene z rekuronijem ali vekuronijem. Bolniki so prejeli 2 mg/kg ali 4 mg/kg sugamadeksa, odvisno od stopnje blokade, odmerjenega glede na njihovo dejansko telesno maso ali idealno telesno maso, in sicer randomizirano ter dvojno slepo. Glede na združene podatke o globini blokade in mišičnih relaksantih, je bil mediani čas 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 popuščenja 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 popuščenje 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 celokupnega seštevka koncentracij sugamadeksa, ki je bil vezan v obliki kompleksov ali nevezan. Za farmakokinetična parametra, kakršna sta očistek in porazdelitveni volumen, je predpostavljeno, da sta pri preiskovancih v anesteziji enaka pri nevezanem sugamadeksu in sugamadeksu, vezanem v obliki kompleksov.

Porazdelitev:

Opaženi porazdelitveni volumen sugamadeksa v stanju dinamičnega ravnovesja znaša približno 11 do 14 litrov pri odraslih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (na podlagi konvencionalne, neprostorske farmakokinetične analize). *In vitro* poskusi 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 majhne koncentracije sugamadeksa zaznavne še najmanj 48 ur po prejetem odmerku.

V drugi študiji, kjer so primerjali bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic ter bolnike z normalnim delovanjem ledvic, se je s pešanjem d elovanja 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	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		zmerno	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		hudo	10	8,9 (27)	16	23 (27)
starostniki	normalno		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 let 75 kg	okvarjeno	blago	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		zmerno	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		hudo	10	8,9 (28)	16	23 (27)
mladostniki	normalno		95	71 (27)	10	2,0(23)
15 let 56 kg	okvarjeno	blago	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		zmerno	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		hudo	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
otrok v srednji dobi otročstva	normalno		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 let 28 kg	okvarjeno	blago	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		zmerno	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		hudo	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
otrok v zgodnji dobi otročstva	normalno		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
	okvarjeno	blago	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)

3,5 roku 15 kg		zmerno	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		hudo	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
malček	normalno		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 roku 11 kg	okvarjeno	blago	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		zmerno	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		hudo	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
dojenček	normalno		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 mesecev 7,9 kg	okvarjeno	blago	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		zmerno	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		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	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		zmerno	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		hudo	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

KV=koeficient variacije

Spol:

Razlik med spoloma niso opazili.

Rasa:

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

Telesna masa:

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

Prekomerna telesna masa:

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in/ali
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

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 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 je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev
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

Brezbarvne vialo iz stekla tipa I, zaprte z brombutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko z obarvano odmično ploščico, ki vsebujejo 2 ml ali 5 ml raztopine.
Velikosti pakiranj: 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 Onkogen 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 Onkogen in dajanjem drugih zdravil ustrezno sprati (npr. z 0,9 % raztopino natrijevega klorida).

Uporaba pri pediatrični populaciji

Za pediatrične bolnike lahko zdravilo Sugamadeks Onkogen 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

ONKOGEN Kft.
Bécsi út 77-79.
1037 Budapest
Magyarország

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

H/22/02891/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 2. 2022

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 05. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 08. 2025.