

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sugamadeks Kalceks 100 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 100 mg sugamadeksa u obliku sugamadeksnatrija.
Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg sugamadeksa u obliku sugamadeksnatrija.
Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mg sugamadeksa u obliku sugamadeksnatrija.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra i bezbojna do blago žuta otopina.
pH otopine je između 7 i 8.
Osmolalnost 300-500 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem u odraslih.

Pedijatrijska populacija: sugamadeks se u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina preporučuje samo za rutinsku reverziju blokade izazvane rokuronijem.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Sugamadeks se smije primjenjivati samo od strane ili pod nadzorom anesteziologa.
Preporučuje se primjena odgovarajuće tehnike neuromuskularnog nadzora za praćenje oporavka neuromuskularne funkcije (vidjeti dio 4.4).
Preporučena doza sugamadeksa ovisi o dubini neuromuskularne blokade koju je potrebno prekinuti.
Preporučena doza ne ovisi o vrsti primijenjenih anestetika.
Sugamadeks se može koristiti za reverziju različitih stupnjeva neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem:

Odrasli

Rutinska reverzija

Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa ako je nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem po tetaničkoj stimulaciji postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC-a (engl. *post-tetanic counts*, PTC). Medijan vremena potrebnog za povrat omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 3 minute (vidjeti dio 5.1).

Doza od 2 mg/kg sugamadeksa preporučuje se u slučaju da je nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem nastupio spontani oporavak do najmanje one razine pri kojoj se ponovno pojavio T_2 . Medijan vremena do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 2 minute (vidjeti dio 5.1). Uz primjenu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, medijan vremena potrebnog da se omjer T_4/T_1 vrati na vrijednost 0,9 bit će nešto kraći kod neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem u usporedbi s blokadom izazvanom vekuronijem (vidjeti dio 5.1).

Trenutna reverzija blokade izazvane rokuronijem

U slučaju da je iz kliničkih razloga potrebno provesti trenutnu reverziju nakon primjene rokuronija, preporučuje se doza od 16 mg/kg sugamadeksa. Kad se doza od 16 mg/kg sugamadeksa primijeni 3 minute nakon bolusa rokuronijevog bromida u dozi od 1,2 mg/kg, očekivani medijan vremena za povrat omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 1,5 minutu (vidjeti dio 5.1). Nema podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti primjena sugamadeksa za trenutnu reverziju blokade izazvane vekuronijem.

Ponovna primjena sugamadeksa

U iznimnim situacijama kada se poslijeoperacijski ponovno pojavi neuromuskularna blokada (vidjeti dio 4.4) nakon početne doze sugamadeksa od 2 mg/kg ili 4 mg/kg, preporučuje se ponoviti dozu sugamadeksa od 4 mg/kg. Nakon druge doze sugamadeksa, bolesnik mora biti pod strogim nadzorom kako bi se potvrdilo da je nastupio trajan oporavak neuromuskularne funkcije.

Ponovna primjena rokuronija ili vekuronija nakon sugamadeksa

Za informacije o vremenskom razmaku od reverzije blokade sugamadeksom do ponovne primjene rokuronija ili vekuronija, vidjeti dio 4.4.

Dodatne informacije za posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena sugamadeksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući bolesnike na dijalizi (klirens kreatinina < 30 ml/min)) (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne pružaju dostatne podatke o sigurnosti koji bi mogli poduprijeti primjenu sugamadeksa u tih bolesnika (vidjeti i dio 5.1).

Kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 80 ml/min) preporučuju se iste doze kao i za odrasle bolesnike koji nemaju oštećenje funkcije bubrega.

Stariji bolesnici

Nakon primjene sugamadeksa pri ponovnoj pojavi T_2 poslije blokade izazvane rokuronijem, medijan vremena povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosio je 2,2 minute u odraslih osoba (18-64 godine), 2,6 minuta u starijih osoba (65-74 godine) te 3,6 minuta u vrlo starih osoba (75 i više godina). Premda će u starijih osoba vrijeme oporavka vjerojatno biti duže, treba se pridržavati istih preporuka za doziranje kao za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.4).

Pretili bolesnici

U pretilih se bolesnika, uključujući morbidno pretila bolesnike (indeks tjelesne mase ≥ 40 kg/m²), doza sugamadeksa treba temeljiti na stvarnoj tjelesnoj težini. Treba se pridržavati istih preporuka za doziranje kao za odrasle bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kada se razmatra primjena sugamadeksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili kada uz oštećenje funkcije jetre postoji i koagulopatija (vidjeti dio 4.4).

Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu, jer se sugamadeks uglavnom izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (2-17 godina)

Sugamadeks Kalceks 100 mg/ml može se razrijediti do koncentracije od 10 mg/ml kako bi se povećala preciznost doziranja u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 6.6).

Rutinska reverzija:

Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa za reverziju blokade izazvane rokuronijem ako je postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC-a.

Za reverziju blokade izazvane rokuronijem prilikom ponovne pojave T₂ preporučuje se doza od 2 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

Trenutna reverzija:

Trenutna reverzija u djece i adolescenata nije se ispitivala.

Terminska novorođenčad i dojenčad

Iskustvo s primjenom sugamadeksa u dojenčadi (u dobi od 30 dana do 2 godine) je oskudno, dok se njegova primjena u terminske novorođenčadi (mlađe od 30 dana) nije ispitivala. Stoga, dok se ne prikupe dodatni podaci, ne preporučuje se primjena sugamadeksa u terminske novorođenčadi i dojenčadi.

Način primjene

Sugamadeks se primjenjuje intravenski, kao jednokratna bolusna injekcija. Bolusna injekcija mora se dati brzo, u roku od 10 sekundi, u postojeću intravensku liniju (vidjeti dio 6.6).

Sugamadeks se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao samo u obliku jednokratne bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sukladno uobičajenoj anesteziološkoj praksi nakon neuromuskularne blokade, preporučuje se nadzirati bolesnika u razdoblju neposredno nakon operacije zbog mogućih nepovoljnih događaja, uključujući ponovnu pojavu neuromuskularne blokade.

Nadzor disanja tijekom oporavka od blokade

U bolesnika se obavezno mora primijeniti mehanička ventilacija, sve do odgovarajućeg oporavka spontanog disanja nakon reverzije neuromuskularne blokade. Čak i kad se neuromuskularna funkcija potpuno povraća nakon blokade, postoji mogućnost depresije respiracijske funkcije izazvane drugim lijekovima koji se koriste prije, tijekom i poslije operacije pa bi i dalje mogla postojati potreba za mehaničkom ventilacijom.

Dode li do ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon ekstubacije, treba osigurati odgovarajuću ventilaciju pluća.

Ponovna pojava neuromuskularne blokade

U kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitanici primili rokuronij ili vekuronij, gdje je sugamadeks primijenjen u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade, opažena je ponovna pojava neuromuskularne blokade uz incidenciju od 0,20 % na temelju neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza. Ne preporuča se primjena doza nižih od preporučene jer može dovesti do povećanog rizika od ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon inicijalne reverzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Utjecaj na hemostazu

U ispitivanju s dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) za 17 %, a protrombinskog vremena internacionalnog normaliziranog omjera [PV(INR)] za 11 %, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produljenja aPTV-a za 22 % i PV-a (INR) također za 22 %. Sve su te male srednje vrijednosti produljenja aPTV-a i PV-a (INR) bile

kratkotrajne (≤ 30 minuta). Na temelju kliničke baze podataka (N=3519) te posebne studije provedene u 1184 bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu zamjene zbog prijeloma kuka/drugih većih zglobova, sugamadeks primijenjen u dozi od 4 mg/kg samostalno ili u kombinaciji s antikoagulansima nije imao klinički značajan učinak na incidenciju komplikacija krvarenja prije, tijekom i poslije operacije.

U pokusima *in vitro* opažena je farmakodinamička interakcija (produljenje aPTV-a i PV-a) s antagonistima vitamina K, nefrakcioniranim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom. U bolesnika koji primaju rutinsku poslijeoperacijsku antikoagulacijsku profilaksu, ova farmakodinamička interakcija nije klinički značajna. Oprez je potreban kada se razmatra primjena sugamadeksa u bolesnika koji se liječe antikoagulansima zbog već postojećih ili popratnih bolesti.

Ne može se isključiti povećan rizik od krvarenja u bolesnika:

- s nasljednim nedostatkom faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K;
- s već postojećim koagulopatijama;
- koji se liječe derivatima kumarina i imaju INR veći od 3,5;
- koji uzimaju antikoagulanse i prime dozu sugamadeksa od 16 mg/kg.

Postoji li medicinski opravdan razlog da se sugamadeks primijeni tim bolesnicima, anesteziolog mora odlučiti je li korist veća od mogućeg rizika za komplikacije s krvarenjem, uzimajući u obzir postojanje epizoda krvarenja u anamnezi i vrstu planirane operacije. Ako se sugamadeks daje tim bolesnicima, preporučuje se nadzor hemostaze i parametara koagulacije.

Vremenski razmak između reverzije blokade sugamadeksom i ponovne primjene neuromuskularnih blokatora

Tablica 1: Ponovna primjena rokuronija ili vekuronija nakon rutinske reverzije (doza do 4 mg/kg sugamadeksa)

Minimalni vremenski razmak	Neuromuskularni blokator i doza koju treba primijeniti
5 minuta	1,2 mg/kg rokuronija
4 sata	0,6 mg/kg rokuronija ili 0,1 mg/kg vekuronija

Nakon ponovne primjene rokuronija u dozi od 1,2 mg/kg unutar 30 minuta od primjene sugamadeksa, neuromuskularna blokada možda će nastupiti s kašnjenjem do oko 4 minute, a trajanje neuromuskularne blokade može biti skraćeno za najviše oko 15 minuta.

Na temelju farmakokinetičkog modeliranja, smatra se da preporučeni vremenski razmak nakon rutinske reverzije blokade sugamadeksom i ponovne primjene rokuronija u dozi od 0,6 mg/kg ili vekuronija u dozi od 0,1 mg/kg u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega treba biti 24 sata. Ako je neophodan kraći vremenski razmak, za novu neuromuskularnu blokadu treba primijeniti dozu rokuronija od 1,2 mg/kg.

Ponovna primjena rokuronija ili vekuronija nakon trenutne reverzije (doza do 16 mg/kg sugamadeksa):

U vrlo rijetkim slučajevima kada bi to moglo biti neophodno predlaže se da vremenski razmak bude 24 sata.

Ako je neophodna neuromuskularna blokada prije isteka preporučenog vremenskog razmaka, mora se primijeniti **nesteroidni neuromuskularni blokator**. Nastup djelovanja depolarizirajućeg neuromuskularnog blokatora možda će biti sporiji od očekivanog, jer će na značajan udio nikotinskih receptora na mišićnoj strani neuromuskularne spojnice još uvijek biti vezan neuromuskularni blokator.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se primjena sugamadeksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i bolesnike kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dio 5.1).

Plitka anestezija

Kada se tijekom kliničkih ispitivanja provela namjerna reverzija neuromuskularne blokade usred anestezije, povremeno su zabilježeni znakovi plitke anestezije (pomicanje, kašljanje, grimase i pokreti sisanja endotrahealne cijevi).

Ako se provede reverzija neuromuskularne blokade, a nastavi se s anestezijom, treba primijeniti dodatne doze anestetika i/ili opioida, sukladno kliničkoj indikaciji.

Značajna bradikardija

U rijetkim slučajevima, opažena je značajna bradikardija unutar nekoliko minuta nakon primjene sugamadeksa za reverziju neuromuskularne blokade. Bradikardija može u nekim slučajevima dovesti do srčanog zastoja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika se moraju pomno pratiti hemodinamske promjene tijekom i nakon reverzije neuromuskularne blokade. Ukoliko se pojavi klinički značajna bradikardija treba primijeniti terapiju antikolinergičkim lijekovima kao što je atropin.

Oštećenje funkcije jetre

Sugamadeks se ne metabolizira u jetri i ne izlučuje putem jetre; stoga nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez. Ako uz oštećenje funkcije jetre postoji i koagulopatija, vidjeti informacije o učincima na hemostazu.

Primjena u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)

Sugamadeks nije ispitivan u bolesnika koji su primali rokuronij ili vekuronij u jedinicama intenzivnog liječenja.

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane drugim lijekovima osim rokuronija ili vekuronija

Sugamadeks se ne smije koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane **nesteroidnim** neuromuskularnim blokatorima, kao što su spojevi suksinilkolina ili benzilizokinolina.

Sugamadeks se ne smije koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane drugim **steroidnim** neuromuskularnim blokatorima, osim rokuronija ili vekuronija, jer nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene u takvim situacijama. Dostupni su samo oskudni podaci o reverziji blokade izazvane pankuronijem, ali je preporuka da se u toj situaciji ne primjenjuje sugamadeks.

Kasniji (odgođeni) oporavak

Stanja povezana s usporenim krvotokom, kao što su bolesti srca i krvnih žila, starija dob (vidjeti dio 4.2 za vrijeme do oporavka u starijih osoba) ili edematozna stanja (npr. teško oštećenje funkcije jetre), mogu biti povezana s produljenim vremenom oporavka od blokade.

Reakcije preosjetljivosti na lijek

Liječnici moraju biti pripravnici na moguće reakcije preosjetljivosti na lijek (uključujući anafilaktičke reakcije) i poduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži do 9,7 mg natrija po ml, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci prikazani u ovom dijelu temelje se na afinitetu vezivanja sugamadeksa za druge lijekove, nekliničkim pokusima, kliničkim ispitivanjima i simulacijama pomoću modela, uzimajući u obzir farmakodinamički učinak neuromuskularnih blokatora i farmakokinetičku interakciju između neuromuskularnih blokatora i sugamadeksa. Na temelju tih podataka, ne očekuju se klinički značajne farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima, uz sljedeće izuzetke:

Za toremifen i fusidatnu kiselinu ne mogu se isključiti interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom (no, ne očekuju se klinički značajne interakcije zbog vezanja drugih lijekova).

Za hormonske kontraceptive se ne može se isključiti klinički značajna interakcija zbog vezanja drugih lijekova (no, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom).

Interakcije koje mogu utjecati na djelotvornost sugamadeksa (interakcije zbog istiskivanja lijeka)

Postoji teorijska mogućnost da određeni lijekovi, koji se primijene nakon sugamadeksa, istisnu rokuronij ili vekuronij iz veze sa sugamadeksom. Posljedica toga može biti ponovna pojava neuromuskularne blokade. U takvoj se situaciji bolesniku mora primijeniti mehanička ventilacija. Mora se prekinuti primjena lijeka koji je prouzročio istiskivanje, ako se davao infuzijom. U situacijama kada se mogu očekivati interakcije istiskivanja lijeka, bolesnike treba strogo nadzirati (do približno 15 minuta) kako bi se uočili eventualni znakovi povrata neuromuskularne blokade nakon parenteralne primjene drugog lijeka, u razdoblju od 7,5 sati nakon primjene sugamadeksa.

Toremifen

Toremifen, koji ima relativno visok afinitet vezivanja za sugamadeks i koji može postići relativno visoke koncentracije u plazmi, može djelomično istisnuti vekuronij ili rokuronij iz kompleksa sa sugamadeksom. Kliničari moraju biti svjesni da će zbog toga možda trebati više vremena za povrat omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 u bolesnika koji su na dan operacije primili toremifen.

Intravenski primijenjena fusidatna kiselina

Primjena fusidatne kiseline u razdoblju prije operacije može donekle produžiti vrijeme povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9. Ne očekuje se ponovna pojava neuromuskularne blokade u poslijeoperacijskoj fazi, jer se infuzija fusidatne kiseline daje tijekom nekoliko sati i razine u krvi su kumulativne tijekom 2-3 dana. Za ponovnu primjenu sugamadeksa, vidjeti dio 4.2.

Interakcije koje mogu utjecati na djelotvornost drugih lijekova (interakcije zbog vezanja drugih lijekova)

Zbog primjene sugamadeksa, neki lijekovi mogu postati manje djelotvorni uslijed smanjenja koncentracije (slobodnog lijeka) u plazmi. U takvoj se situaciji kliničaru savjetuje da, ovisno o slučaju, razmotri ponovnu primjenu istoga lijeka, primjenu drugog, terapijski ekvivalentnog lijeka (po mogućnosti iz druge kemijske skupine) i/ili uvođenje nefarmakoloških mjera.

Hormonski kontraceptivi

Predvidjelo se da će interakcija između sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg i progestagena dovesti do podjednagog smanjenja izloženosti progestagenu (34 % AUC-a) kao kada se dnevna doza oralnog kontraceptiva uzme 12 sati prekasno, što može umanjiti učinkovitost kontracepcije. Očekuje se da će učinak na estrogene biti manji. Stoga se smatra da primjena bolusne doze sugamadeksa ima jednak učinak kao jedna propuštena dnevna doza oralnih steroidnih kontraceptiva (kombiniranih ili samo progestagenskih). Ako se sugamadeks primijeni istog dana kad se uzeo i oralni kontraceptiv, treba slijediti savjete u uputi o lijeku za oralni kontraceptiv za slučaj da se propustila uzeti dnevna doza. Bolesnica koja ne uzima oralni kontraceptiv, nego neki drugi oblik hormonske kontracepcije, mora koristiti dodatnu nehormonsku kontracepcijsku metodu tijekom sljedećih 7 dana te slijediti savjete u uputi o lijeku za odabranu kontracepcijsku metodu.

Interakcije zbog dugotrajnog djelovanja rokuronija ili vekuronija

Kada se u poslijeoperacijskom periodu primjenjuju lijekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu, potrebno je obratiti posebnu pozornost na mogućnost ponovne pojave neuromuskularne blokade. Molimo pročitajte Upute o lijeku za rokuronij ili vekuronij, u kojima je naveden popis lijekova koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu. U slučaju ponovne pojave neuromuskularne blokade, možda će biti potrebno bolesniku primijeniti mehaničku ventilaciju i ponoviti davanje sugamadeksa (vidjeti dio 4.2).

Utjecaj na rezultate laboratorijskih pretraga

Sugamadeks općenito ne utječe na rezultate laboratorijskih pretraga, osim možda na mjerenje razine progesterona u serumu. Utjecaj na tu pretragu je opažen pri koncentraciji sugamadeksa u plazmi od 100 mikrograma/ml (vršne vrijednosti u plazmi nakon bolusne injekcije u dozi od 8 mg/kg).

U ispitivanju s dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) za 17 %, a protrombinskog vremena (PV) [INR] za 11 %, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produženja aPTV-a za 22 % i PV-a (INR) također za 22 %. Sve su te male srednje vrijednosti produženja aPTV-a i PV-a (INR) bile kratkotrajne (≤ 30 minuta).

U ispitivanjima *in vitro* opažena je farmakodinamička interakcija (produljenje aPTV-a i PV-a) s antagonistima vitamina K, nefrakcioniranim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija. Gore navedene interakcije za odrasle bolesnike i upozorenja navedena u dijelu 4.4 moraju se uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka za sugamadeks u trudnica koje su bile izložene lijeku. Istraživanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj. Sugamadeks se u trudnica mora primjenjivati uz oprez.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sugamadeks u majčino mlijeko u ljudi. Istraživanja na životinjama pokazala su da se sugamadeks izlučuje u mlijeko. Apsorpcija ciklodekstrina nakon peroralne primjene općenito je niska pa se ne očekuje da će primjena jednokratne doze u dojilje imati učinak na dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti s dojenjem ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja sugamadeksom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu ispitivani učinci sugamadeksa na plodnost ljudi. Istraživanja plodnosti na životinjama nisu otkrila štetne učinke.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema poznatog utjecaja sugamadeksa na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kirurških bolesnika sugamadeks se primjenjuje istodobno s neuromuskularnim blokatorima i anestheticima. Stoga je teško procijeniti uzroke štetnih događaja. Najčešće prijavljene nuspojave u kirurških bolesnika bile su kašalj, komplikacija anestezije na dišnim putevima, anesteziološke komplikacije, proceduralna hipotenzija i proceduralna komplikacija (često $\geq 1/100$ i $< 1/10$)).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene sugamadeksa ocijenjena je u 3519 pojedinačnih ispitanika kroz objedinjenu bazu podataka o sigurnosti primjene iz faza I-III. Sljedeće nuspojave prijavljene su u placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su ispitanici primali anesteziju i/ili neuromuskularne blokatore (1 078 ispitanika primilo je sugamadeks naspram 544 koji su primili placebo):

[vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)]

Klasifikacija organskih sustava	Učestalosti	Nuspojave (preporučeni pojmovi)
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti na lijek (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	Kašalj
Ozljede, trovanja i proceduralne	Često	Komplikacija anestezije na dišnim putevima

komplikacije		Anesteziološke komplikacije (vidjeti dio 4.4) Proceduralna hipotenzija Proceduralna komplikacija
--------------	--	--

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti na lijek

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, javile su se u nekolicine bolesnika i dobrovoljaca (za podatke o dobrovoljcima, vidjeti „Podaci od zdravih dobrovoljaca“ u daljnjem tekstu). U kliničkim ispitivanjima kirurških bolesnika, ove reakcije su prijavljene manje često, a za izvješća nakon stavljanja u promet učestalost nije poznata.

Ove su se reakcije kretale od izoliranih kožnih reakcija do ozbiljnih sistemskih reakcija (tj. anafilaksije, anafilaktičkog šoka) i javile su se u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi sugamadeksu.

Simptomi povezani s tim reakcijama mogu obuhvaćati: navale crvenila, urtikariju, eritematozni osip, (tešku) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrijela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Teške reakcije preosjetljivosti mogu završiti smrću.

Komplikacija anestezije na dišnim putevima

Komplikacije anestezije na dišnim putevima uključivale su veliki otpor endotrahealnoj cijevi, kašljanje, blagi otpor, reakciju povećane podražljivosti tijekom operacije, kašljanje tijekom anesteziološkog postupka ili tijekom operacije ili spontano disanje bolesnika povezano s anesteziološkim postupkom.

Anesteziološke komplikacije

Anesteziološke komplikacije, koje ukazuju na oporavak neuromuskularne funkcije, uključuju pomicanje udova ili tijela ili kašljanje tijekom postupka anestezije ili same operacije, grimase ili pokrete sisanja endotrahealne cijevi. Vidjeti dio 4.4, „Plitka anestezija“.

Proceduralna komplikacija

Proceduralne komplikacije uključivale su kašljanje, tahikardiju, bradikardiju, pokret i povećanje brzine otkucaja srca.

Značajna bradikardija

Nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su izolirani slučajevi značajne bradikardije i bradikardije sa srčanim zastojem unutar nekoliko minuta nakon primjene sugamadeksa (vidjeti dio 4.4).

Ponovna pojava neuromuskularne blokade

U kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitanici primili rokuronij ili vekuronij, gdje je sugamadeks primijenjen u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade (N=2022), opažena je ponovna pojava neuromuskularne blokade uz incidenciju od 0,20 % na temelju neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza (vidjeti dio 4.4).

Podaci od zdravih dobrovoljaca

Randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjem ispitala se incidencija reakcija preosjetljivosti na lijek u zdravih dobrovoljaca koji su primili do 3 doze placeba (N=76), sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg (N=151) ili sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (N=148). Prijave sumnji na preosjetljivost procijenilo je zaslijepljeno povjerenstvo. Incidencija procijenjene preosjetljivosti iznosila je 1,3 % u skupini koja je primala placebo, 6,6 % u skupini koja je primala sugamadeks u dozi od 4 mg/kg i 9,5 % u skupini koja je primala sugamadeks u dozi od 16 mg/kg. Nije bilo prijava anafilaksije nakon placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabilježen je samo jedan slučaj procijenjene anafilaksije nakon prve doze sugamadeksa od 16 mg/kg (incidencija 0,7 %). Nije bilo dokaza da se učestalost ili težina preosjetljivosti povećava s ponovnim doziranjem sugamadeksa.

U prethodnom ispitivanju sličnog ustroja zabilježena su tri procijenjena slučaja anafilaksije, sva tri nakon primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (incidencija 2,0 %).

U objedinjenoj bazi podataka iz faze I, nuspojave koje su se smatrale čestim ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili vrlo čestim ($\geq 1/10$) i koje su bile učestalije u ispitanika liječenih sugamadeksom nego placebom

uključivale su disgeuziju (10,1 %), glavobolju (6,7 %), mučninu (5,6 %), urtikariju (1,7 %), svrbež (1,7 %), omaglicu (1,6 %), povraćanje (1,2 %) i bol u abdomenu (1,0 %).

Dodatne informacije za posebne populacije

Plućni bolesnici

U podacima prikupljenima nakon stavljanja u promet i u jednom posebnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s prethodnim plućnim komplikacijama, bronhospazam je prijavljen kao štetni događaj koji bi mogao biti povezan s primjenom lijeka. Kao i u svih bolesnika s plućnim komplikacijama u anamnezi, liječnik mora imati na umu moguću pojavu bronhospazma.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima provedenima u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 17 godina sigurnosni profil sugamadeksa (do 4 mg/kg) općenito je bio sličan onomu opaženom u odraslih.

Morbidno pretili bolesnici

U jednom posebnom kliničkom ispitivanju u morbidno pretilih bolesnika sigurnosni profil bio je općenito sličan profilu u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza I do III (vidjeti Tablicu 2).

Bolesnici s teškom sistemskom bolešću

U ispitivanju provedenom u bolesnika koji su prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) ocijenjeni kao bolesnici s ASA stupnjevima 3 ili 4 (bolesnici s teškom sistemskom bolešću ili bolesnici s teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život), profil nuspojava u tih bolesnika s ASA stupnjevima 3 ili 4 bio je općenito sličan onome u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza I do III (vidjeti Tablicu 2). Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U kliničkim je ispitivanjima prijavljen jedan slučaj nenamjernog predoziranja, dozom od 40 mg/kg, bez značajnih nuspojava. U ispitivanju podnošljivosti u ljudi, sugamadeks se primjenjivao u dozama do 96 mg/kg. Nisu prijavljeni štetni događaji povezani s veličinom doze, kao ni ozbiljne nuspojave. Sugamadeks se može ukloniti hemodijalizom s visokoprotlačnom, ali ne i niskoprotlačnom membranom. Na temelju saznanja iz kliničkih ispitivanja, koncentracije sugamadeksa u plazmi se nakon dijalize u trajanju od 3 do 6 sati smanjuju do 70 %.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali terapijski pripravci, antidoti, ATK oznaka: V03AB35

Mehanizam djelovanja

Sugamadeks je modificirani gama ciklodekstrin, koji se selektivno veže za mišićne relaksanse. U plazmi stvara kompleks s neuromuskularnim blokatorom rokuronijem ili vekuronijem te tako smanjuje količinu slobodnog neuromuskularnog blokatora koji se može vezati za nikotinske receptore neuromišićne sinapse. Zbog toga dolazi do reverzije neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima odgovora na dozu, sugamadeks se primjenjivao u rasponu doza od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg nakon blokade izazvane rokuronijem (u obliku rokuronijevog bromida u dozi od 0,6, 0,9, 1,0 i 1,2 mg/kg, sa ili bez primjene doze održavanja), odnosno blokade izazvane vekuronijem (u obliku vekuronijevog bromida, u dozi od 0,1 mg/kg, sa ili bez primjene doze održavanja) u različitim vremenskim točkama/dubinama blokade. U tim je ispitivanjima opažena jasna korelacija između veličine doze i terapijskog odgovora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sugamadeks se može primijeniti u nekoliko vremenskih točaka nakon primjene rokuronijevog bromida ili vekuronijevog bromida:

Rutinska reverzija – duboka neuromuskularna blokada

U ključnom ispitivanju, bolesnici su nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala rokuronij ili u skupinu koja je primala vekuronij. Nakon zadnje doze rokuronija ili vekuronija, pri PTC-u od 1-2, primijenjen je nasumičnim redoslijedom ili sugamadeks u dozi od 4 mg/kg ili neostigmin u dozi od 70 µg/kg. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 bilo je kako slijedi:

Tablica 3: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri dubokoj neuromuskularnoj blokadi (PTC 1-2) izazvanoj rokuronijem ili vekuronijem do povratka omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Režim liječenja	
	Sugamadeks (4 mg/kg)	Neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronij		
N	37	37
Medijan (minute)	2,7	49,0
Raspon	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronij		
N	47	36
Medijan (minute)	3,3	49,9
Raspon	1,4-68,4	46,0-312,7

Rutinska reverzija – umjerena neuromuskularna blokada

U drugom su ključnom ispitivanju bolesnici nasumično raspoređeni u skupinu koja je primala rokuronij ili u skupinu koja je primala vekuronij. Nakon zadnje doze rokuronija ili vekuronija, pri ponovnoj pojavi T_2 je nasumičnim redoslijedom primijenjen ili sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi 50 µg/kg. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 bilo je kako slijedi:

Tablica 4: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T_2 nakon rokuronija ili vekuronija do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Režim liječenja	
	Sugamadeks (2 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronij		
N	48	48
Medijan (minute)	1,4	17,6
Raspon	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekuronij		
N	48	45
Medijan (minute)	2,1	18,9
Raspon	1,2-64,2	2,9-76,2

Reverzija neuromuskularne blokade, izazvane rokuronijem pomoću sugamadeksa, uspoređena je s reverzijom neuromuskularne blokade izazvane cisatrakurijem pomoću neostigmina. Pri ponovnoj pojavi T₂ primijenjen je sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 µg/kg. Sugamadeks je doveo do brže reverzije neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem nego neostigmin kod neuromuskularne blokade izazvane cisatrakurijem:

Tablica 5: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T₂ nakon primjene rokuronija ili cisatrakurija do povrata omjera T₄/T₁ na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Režim liječenja	
	Rokuronij i sugamadeks (2 mg/kg)	Cisatrakurij i neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Medijan (minute)	1,9	7,2
Raspon	0,7-6,4	4,2-28,2

Za neposrednu reverziju

Vrijeme do oporavka od neuromuskularne blokade izazvane sukcinilkolinom (1 mg/kg) uspoređeno je s vremenom do oporavka od neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem (1,2 mg/kg) nakon primjene sugamadeksa (16 mg/kg, 3 minute kasnije).

Tablica 6: Vrijeme (u minutama) od primjene rokuronija i sugamadeksa ili sukcinilkolina do povratka T₁ 10 %

Neuromuskularni blokator	Režim liječenja	
	Rokuronij i sugamadeks (16 mg/kg)	Sukcinilkolin (1 mg/kg)
N	55	55
Medijan (minute)	4,2	7,1
Raspon	3,5-7,7	3,7-10,5

U analizi objedinjenih podataka prijavljeno je sljedeće vrijeme oporavka kod primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg nakon blokade izazvane rokuronijevim bromidom u dozi od 1,2 mg/kg:

Tablica 7: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa 3 minute nakon rokuronija do povrata omjera T₄/T₁ na vrijednosti 0,9, 0,8 ili 0,7

	Povrat T ₄ /T ₁ na 0,9	Povrat T ₄ /T ₁ na 0,8	Povrat T ₄ /T ₁ na 0,7
N	65	65	65
Medijan (minute)	1,5	1,3	1,1
Raspon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Oštećenje funkcije bubrega

U dva otvorena ispitivanja uspoređena je djelotvornost i sigurnost primjene sugamadeksa u kirurških bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednom je ispitivanju sugamadeks primijenjen nakon blokade izazvane rokuronijem pri PTC-u 1-2 (4 mg/kg; N=68), a u drugom nakon ponovne pojave T₂ (2 mg/kg; N=30). Oporavak od blokade trajao je nešto dulje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na bolesnike bez oštećenja funkcije bubrega. U tim ispitivanjima nije prijavljena rezidualna neuromuskularna blokada niti povrat neuromuskularne blokade u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno pretili bolesnici

U ispitivanju 188 bolesnika s dijagnosticiranom morbidnom pretilošću ispitivalo se vrijeme do oporavka iz umjerene ili duboke neuromuskularne blokade inducirane rokuronijem ili vekuronijem. Bolesnici su primili 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, ovisno o stupnju blokade, doziranog prema stvarnoj odnosno idealnoj tjelesnoj težini, i to na nasumičan, dvostruko slijepi način. S obzirom na

podatke objedinjene prema dubini neuromuskularne blokade i korištenom neuromuskularnom blokatoru, medijan vremena potrebnog za oporavak do omjera odgovora na niz od 4 stimulacije (engl. *train-of-four*, TOF) $\geq 0,9$ bio je statistički značajno kraći ($p < 0,0001$) u bolesnika koji su primili dozu prema stvarnoj tjelesnoj težini (1,8 minuta) u usporedbi s bolesnicima koji su primili dozu prema idealnoj tjelesnoj težini (3,3 minute).

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u 288 bolesnika u dobi od 2 do < 17 godina ispitivana je sigurnost i djelotvornost sugamadeksa u odnosu na neostigmin kao lijek za reverziju neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem.

Oporavak od umjerene blokade do omjera odgovora na niz od 4 stimulacije (TOF) $\geq 0,9$ bio je značajno brži u skupini koja je primila sugamadeks u dozi od 2 mg/kg nego u skupini koja je primila neostigmin (geometrijska srednja vrijednost: 1,6 minuta uz sugamadeks 2 mg/kg odnosno 7,5 minuta uz neostigmin; omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,22; 95 % CI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Slično rezultatima opaženima u odraslih, primjenom sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg postignut je oporavak od dubokog bloka s geometrijskom srednjom vrijednošću od 2,0 minuta. Ti su učinci bili dosljedni u svim ispitivanim dobnim skupinama (2 do < 6 godina; 6 do < 12 godina; 12 do < 17 godina) za rokuronij i za vekuronij. Vidjeti dio 4.2.

Bolesnici s teškom sistemskom bolešću

Ispitivanje provedeno u 331 bolesnika s ASA stupnjevima 3 ili 4 ispitivalo je incidenciju aritmija nastalih tijekom liječenja (sinus bradikardija, sinus tahikardija ili ostale srčane aritmije) nakon primjene sugamadeksa.

Incidencija aritmija nastalih tijekom liječenja u bolesnika koji su primili sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg ili 16 mg/kg) bila je općenito slična onoj nakon primjene neostigmina (50 μ g/kg do maksimalne doze od 5 mg) + glikopirolata (10 μ g/kg do maksimalne doze od 1 mg). Profil nuspojava u bolesnika s ASA stupnjevima 3i 4 općenito je bio sličan onome u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza I do III te stoga nije potrebno prilagođavati dozu. Vidjeti dio 4.8.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri sugamadeksa izračunati su iz ukupnog zbroja koncentracija slobodnog sugamadeksa i sugamadeksa vezanog u komplekse. Smatra se da su farmakokinetički parametri, poput klirensa i volumena distribucije u ispitanika pod anestezijom, isti za slobodni i za sugamadeks vezan u kompleks.

Distribucija

Opaženi volumen distribucije sugamadeksa u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 11 do 14 litara u odraslih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (na temelju konvencionalne, nekompartmentalne farmakokinetičke analize). Kako se pokazalo *in vitro* na uzorcima plazme i pune krvi muškaraca, ni slobodni sugamadeks ni kompleks sugamadeksa i rokuronija ne vežu se za proteine u plazmi niti za eritrocite.

Sugamadeks iskazuje linearnu kinetiku u rasponu doza od 1 do 16 mg/kg kad se primjenjuje u obliku intravenskog bolusa.

Metabolizam

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima nije opažen niti jedan metabolit sugamadeksa. Ustanovljeno je da je izlučivanje lijeka putem bubrega u neizmijenjenom obliku jedini put eliminacije.

Eliminacija

U odraslih anesteziranih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) sugamadeksa iznosi približno 2 sata, a procijenjeni klirens iz plazme oko 88 ml/min. Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se > 90 % doze izluči unutar 24 sata. Mokraćom se izluči 96 % doze, pri čemu je udio neizmijenjenog sugamadeksa najmanje 95 %. Manje od 0,02 % doze izlučilo se fecesom ili izdahnutim zrakom. Primjena sugamadeksa u zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanu eliminaciju rokuronija u kompleksu putem bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i dob

U farmakokinetičkom ispitivanju, u kojem su uspoređivani bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega s onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, razine sugamadeksa u plazmi bile su slične prvi sat nakon doziranja, a zatim su se razine brže snižavale u kontrolnoj skupini. Ukupna izloženost sugamadeksu bila je dulja, što je dovelo do 17 puta veće izloženosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Niske koncentracije sugamadeksa se mogu otkriti tijekom najmanje 48 sati nakon primjene doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U drugom ispitivanju, u kojem su uspoređivani ispitanici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega s ispitanicima koji imaju normalnu funkciju bubrega, klirens sugamadeksa progresivno se smanjivao, a $t_{1/2}$ progresivno produljivao sa smanjenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta viša u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta viša u onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa 7 dana nakon primjene doze u ispitanika s teškim zatajivanjem bubrega nisu se više mogle izmjeriti.

Tablica 8: Pregled farmakokinetičkih parametara sugamadeksa stratificiranih prema dobi i funkciji bubrega

Odabrane značajke bolesnika				Predviđena srednja vrijednost PK parametara (CV*%)		
Demografski podaci Dob Tjelesna težina	Funkcija bubrega Klirens kreatinina (ml/min)			Klirens (ml/min)	Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (l)	Poluvrijeme eliminacije (h)
Odrasli	normalna		100	84 (24)	13	2 (22)
40 godina 75 kg	oštećena	blago	50	47 (25)	14	4 (22)
		umjereno	30	28 (24)	14	7 (23)
		teško	10	8 (25)	15	24 (25)
Stariji	normalna		80	70 (24)	13	3 (21)
75 godina 75 kg	oštećena	blago	50	46 (25)	14	4 (23)
		umjereno	30	28 (25)	14	7 (23)
		teško	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescenti	normalna		95	72 (25)	10	2 (21)
15 godina 56 kg	oštećena	blago	48	40 (24)	11	4 (23)
		umjereno	29	24 (24)	11	6 (24)
		teško	10	7 (25)	11	22 (25)
Srednja dječja dob	normalna		60	40 (24)	5	2 (22)
9 godina 29 kg	oštećena	blago	30	21 (24)	6	4 (22)
		umjereno	18	12 (25)	6	7 (24)
		teško	6	3 (26)	6	25 (25)
Rana dječja dob	normalna		39	24 (25)	3	2 (22)
4 godine 16 kg	oštećena	blago	19	11 (25)	3	4 (23)
		umjereno	12	6 (25)	3	7 (24)
		teško	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=koeficijent varijacije

Spol

Nisu primijećene razlike između spolova.

Rasa

U ispitivanju provedenom u zdravih Japanaca i bijelaca nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima. Malobrojni podaci ne upućuju na to da se farmakokinetički parametri razlikuju u crnaca ili Afroamerikanaca.

Tjelesna težina

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u odraslih i starijih bolesnika nije pokazala da postoji ikakva klinički važna povezanost klirensa i volumena raspodjele s tjelesnom težinom.

Pretilost

U jednom kliničkom ispitivanju u morbidno pretilih bolesnika, bolesnici su primali dozu od 2 mg/kg odnosno 4 mg/kg sugamadexa prema stvarnoj (N=76) ili idealnoj tjelesnoj težini (N=74). Izloženost sugamadeksu povećavala se linearno i ovisno o dozi nakon primjene prema stvarnoj ili idealnoj tjelesnoj težini. Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između morbidno pretilih bolesnika i opće populacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, lokalne podnošljivosti ili kompatibilnosti s krvlju.

Sugamadeks se brzo uklanja u laboratorijskih životinja, iako je u kostima i zubima mladih štakora primijećen rezidualni sugamadeks. Neklinička ispitivanja u mladim odraslih i zrelih štakora pokazala su da sugamadeks nema štetnih utjecaja na boju zuba ili kakvoću, strukturu odnosno metabolizam kostiju. Sugamadeks nema učinka na cijeljenje fraktura i remodeliranje kosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.
Fizikalna inkompatibilnost prijavljena je s verapamilom, ondanzetronom i ranitidinom.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon otvaranja bočice i razrjeđenja dokazana je za 48 sati na temperaturi od 25 °C i na temperaturi od 2 do 8 °C.
S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik i normalno ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml ili 5 ml otopine u staklenoj bočici, zatvorene s gumenim čepom od bromobutila i zabrtvljene s aluminijskim poklopcem s plastičnom „flip-off“ kapičicom.

Bočice su pakirane u kutije.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Zbrinite neiskorištenu otopinu.

Lijek se mora vizualno pregledati prije upotrebe. Moraju se koristiti samo bistre otopine, bez čestica.

Ovaj lijek se može ubrizgati u intravensku liniju postavljene infuzije sa sljedećim intravenskim otopinama:

- otopina natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%)
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%)
- otopina natrijevog klorida 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoze 25 mg/ml (2,5%)
- Ringerova otopina
- Ringerova otopina laktata
- otopina glukoze 50 mg/ml (5%) u natrijevom kloridu 9 mg/ml (0,9%).

Između primjene sugamadeksa i drugih lijekova infuzijsku liniju je potrebno odgovarajuće isprati (npr. s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%)).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Za primjenu u pedijatrijskih bolesnika, Sugamadeks Kalceks se može razrijediti pomoću otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) do koncentracije od 10 mg/ml (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-033071796

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/