

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

Sugammadex MSN, 100 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: sugamadeks

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za injekciju sadrži 100 mg sugamadeksa u obliku sugamadeks-natrijuma. Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg sugamadeksa u obliku sugamadeks-natrijuma.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži do 9,4 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan do blago žut rastvor.

pH vrijednost rastvoraje između 7 i 8, a osmolalnost između 300 i 500 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom kod odraslih.

Pedijatrijska populacija: kod djece i adolescenata uzrasta od 2 do 17 godina, sugamadeks se preporučuje samo za rutinsku reverziju blokade izazvane rokuronijumom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Sugamadeks se snuje davati samo pod nadzorom ili od strane anesteziologa.

Preporučuje se primjena odgovarajuće metode neuromuskularnog nadzora kako bi se pratio oporavak od neuromuskularne blokade (vidjeti odjeljak 4.4).

Preporučena doza sugamadeksa zavisi od nivoa neuromuskularne blokade koju je potrebno ukloniti.

Preporučena doza ne zavisi od vrste primijenjenih anestetika.

Sugamadeks se može koristiti za reverziju različitih stepena neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom.

##### Odrasli

##### Rutinska reverzija:

Preporučuje se doza sugamadeksa od 4 mg/kg ako je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC (engl. posttetanic counts, PTC) po tetaničkoj stimulaciji. Medijana vremena do povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 3 minuta (vidjeti odjeljak 5.1).

Doza sugamadeksa od 2 mg/kg se preporučuje u slučaju kada je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom nastupio spontani oporavak do najmanje onog nivoa pri kome se ponovo javlja T2. Medijana vremena do povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 2 minuta (vidjeti odjeljak 5.1).

Uz primjenu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, medijana vremena do povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 biće nešto kraća nakon neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom nego nakon neuromuskularne blokade izazvane vekuronijumom (vidjeti odjeljak 5.1).

#### Neposredna reverzija blokade izazvane rokuronijumom:

U slučaju da je iz kliničkih razloga potrebno sprovesti reverziju odmah nakon upotrebe rokuronijuma, preporučuje se doza sugamadeksa od 16 mg/kg. Kad se primjeni 16 mg/kg sugamadeksa 3 minuta nakon bolus doze od 1,2 mg/kg rokuronijum-bromida, može se očekivati da će medijana vremena povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 nastupiti za oko 1,5 minuta (vidjeti odjeljak 5.1).

Nema podataka na osnovu kojih bi se mogla preporučiti upotreba sugamadeksa za neposrednu reverziju blokade izazvane vekuronijumom.

#### Ponovna primjena sugamadeksa:

U posebnim situacijama ponovne pojave neuromuskularne blokade posle operacije (vidjeti odjeljak 4.4) nakon što je primijenjena početna doza sugamadeksa od 2 mg/kg ili 4 mg/kg, preporučuje se ponovljena primjena sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Nakon druge doze sugamadeksa, pacijent mora biti pod strogim nadzorom kako bi se potvrdilo da je nastupio trajni oporavak neuromuskularne funkcije.

#### Ponovna primjena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon sugamadeksa:

Za informacije o vremenskom razmaku od reverzije blokade sugamadeksom do ponovne primjene rokuronijuma ili vekuronijuma, vidjeti odjeljak 4.4.

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

#### Oštećenje funkcije bubrega:

Ne preporučuje se primjena sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući pacijente kod kojih se zahtijeva dijaliza (klirens kreatinina K 30 mL/min)) (vidjeti odjeljak 4.4).

Ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ne pružaju dovoljno podataka o bezbjednosti koji bi podržali primjenu sugamadeksa kod tih pacijenata (vidjeti i odjeljak 5.1).

Kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 i K 80 mL/min) preporučuju se iste doze kao i za odrasle pacijente koji nemaju oštećenje funkcije bubrega.

#### Stariji pacijenti:

Nakon primjene sugamadeksa pri ponovnoj pojavi T2 posle blokade izazvane rokuronijumom, medijana vremena do povratka odnosa TMT1 na vrijednost 0,9 iznosila je 2,2 minuta kod odraslih osoba (starosti 18-64 godina), 2,6 minuta kod starijih osoba (starosti 65-74 godina) i 3,6 minuta kod još starijih osoba (starosti 75 i više godina). Iako kod starijih osoba oporavak može biti sporiji, potrebno je pridržavati se istih preporuka o doziranju kao i kod odraslih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4).

#### Pacijenti sa prekomjernom tjelesnom masom:

Kod pacijenata sa prekomjernom tjelesnom masom, uključujući i morbidno gojazne pacijente (indeks tjelesne mase 40 kg/m<sup>2</sup>), doza sugamadeksa bi trebala da bude zasnovana na stvarnoj tjelesnoj masi. Potrebno je pridržavati se preporuka o doziranju kod odraslih pacijenata.

#### Oštećenje funkcije jetre:

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kada se razmatra upotreba sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kada je oštećenje funkcije jetre udruženo sa koagulopatijom (vidjeti odjeljak 4.4).

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne zahtijeva se prilagodavanje doze s obzirom na to da se sugamadeks uglavnom ekskretuje putem bubrega.

#### Pedijatrijska populacija

##### Djeca i adolescenti (uzrast 2-17 godina):

Sugammadex MSN, 100 mg/mL, može da se razblaži do koncentracije 10 mg/mL kako bi se poboljšala preciznost doziranja u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti odjeljak 6.6).

#### Rutinska reverzija:

Preporučena doza za reverziju blokade izazvane rokuronijumom ako je postignut oporavak Od najmanje 1-2 PTC iznosi 4 mg/kg sugamadeksa.

Za reverziju blokade izazvane rokuronijumom prilikom ponovne pojave T2 preporučena doza sugamadeksa iznosi 2 mg/kg (vidjeti odjeljak 5.1).

Neposredna reverzija:

Neposredna reverzija kod djece i adolescenata nije ispitivana.

Terminska novorođenčad i odojčad:

Iskustvo sa primjenom sugamadeksa kod odojčadi (uzrasta Od 30 dana do 2 godine) je ograničeno, dok njegova upotreba kod novorođenčadi rodene u terminu (mladi Od 30 dana) nije ispitivana. Stoga, ne preporučuje se primjena sugamadeksa kod terminske novorođenčadi i odojčadi dok se ne prikupe dodatni podaci.

Način upotrebe

Sugamadeks se primjenjuje intravenski kao jednokratna injekcija u bolusu. Injekcija u bolusu se mora dati brzo, u roku Od 10 sekundi, u postojećoj intravenskoj liniji (vidjeti odjeljak 6.6).

Sugamadeks se do sada u kliničkim ispitivanjima primjenjivao samo u obliku jednokratne bolus injekcije.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku Od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Kao što je uobičajeno u post-anestetičkoj praksi posle neuromuskularne blokade, u neposrednom postoperativnom periodu preporučuje se praćenje neželjenih događaja kod pacijenata, uključujući i ponovnu pojavu neuromuskularne blokade.

Praćenje respiratorne funkcije tokom oporavka Od blokade:

Kod pacijenata se obavezno mora upotrijebiti mehanička ventilacija sve do odgovarajućeg oporavka spontanog disanja nakon reverzije neuromuskularnog bloka. Čak i kad se neuromuskularna funkcija potpuno povрати, postoji mogućnost depresije respiratorne funkcije izazvane drugim lijekovima koji se koriste u perioperativnom i postoperativnom periodu, pa i dalje može postojati potreba za mehaničkom ventilacijom. Ukoliko se neuromuskularna blokada opet pojavi nakon ekstubacije, potrebno je osigurati odgovarajuću ventilaciju pluća.

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:

U kliničkim istraživanjima u kojima su ispitanici primili rokuronijum ili vekuronijum, a gdje je sugamadeks primjenjivan u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade, primijećena je ponovna pojava neuromuskularne blokade sa incidencijom Od 0,20% na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza. Ne preporučuje se primjena doza nižih Od preporučene jer može dovesti do povećanog rizika Od ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon inicijalne reverzije (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.8).

Uticaj na hemostazu:

U kliničkom ispitivanju na dobrovoljcima, doza sugamadeksa Od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) za 17%, a protrombinskog vremena internacionalnog normalizovanog odnosa [PT(INR)] za 11%, dok je doza sugamadeksa Od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produženja aPTT za 22% i [PT(INR)] takođe za 22%. Te ograničene srednje vrijednosti produženja aPTT i PT(INR) bile su kratkotrajne (< 30 minuta). Na osnovu baze podataka iz kliničkog ispitivanja (N=3519) i posebne studije sprovedene na 1184 pacijenta podvrgnuta hirurškoj operaciji zamene kuka/drugih većih zglobova usled preloma, sugamadeks primijenjen u dozi od 4 mg/kg samostalno ili u kombinaciji sa antikoagulantima nije imao klinički značajan uticaj na incidenciju komplikacija perioperativnih ili postoperativnih krvarenja.

U in vitro eksperimentima uočena je farmakodinamska interakcija (produžavanje aPTT i PT) sa antagonistima vitamina K, nefrakcionisanim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom. Kod pacijenata koji primaju rutinsku postoperativnu profilaktičku antikoagulantnu terapiju, ova farmakodinamska interakcija nije klinički značajna. Oprez je neophodan prilikom razmatranja primjene sugamadeksa kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju zbog već postojećih ili pratećih bolesti.

Povećan rizik od krvarenja ne može se isključiti kod pacijenata:

- sa naslednom deficijencijom faktora zgrušavanja krvi zavisnih od vitamina K;
- sa već postojećim koagulopatijama;
- na terapiji derivatima kumarina i sa vrijednostima INR iznad 3,5;
- koji koriste antikoagulanse i prime dozu sugamadeksa od 16 mg/kg.

Ukoliko postoji medicinski opravdana potreba za davanjem sugamadeksa ovim pacijentima, anesteziolog mora da odluči da li je korist veća od mogućeg rizika za nastanak komplikacija sa krvarenjem, uzimajući u obzir postojanje epizoda krvarenja u anamnezi kod pacijenata i vrstu planirane operacije. Ukoliko se sugamadeks daje ovim pacijentima, preporučuje se praćenje hemostaze i parametara koagulacije.

#### Vremenski razmak između reverzije blokade sugamadeksom i ponovne primjene neuromuskularnih blokatora:

Tabela 1: Ponovna primjena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon rutinske reverzije (do 4 mg/kg su amadeksa

Minimalni vremenski razmak	Neuromuskularni blokator i doza koju treba primeniti
5 minuta	1,2 mg/kg rokuronijuma
4 sata	0,6 mg/kg rokuronijuma ili 0,1 mg/kg vekuronijuma

Nakon ponovne primjene rokuronijuma u dozi od 1,2 mg/kg, u okviru 30 minuta od primjene sugamadeksa, početak neuromuskularne blokade može biti produžen do oko 4 minuta, a trajanje neuromuskularne blokade može biti skraćeno za najviše oko 15 minuta.

Na osnovu farmakokinetičkog modelovanja, smatra se da preporučeni vremenski razmak nakon rutinske reverzije blokade sugamadeksom i ponovne primjene rokuronijuma u dozi od 0,6 mg/kg ili vekuronijuma u dozi od 0,1 mg/kg kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega treba da bude 24 sata. Ukoliko je neophodan kraći vremenski razmak, za novu neuromuskularnu blokadu treba primijeniti dozu rokuronijuma od 1,2 mg/kg.

Ponovna primjena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon neposredne reverzije (sugamadeks u dozi od 16 mg/kg):

U veoma rijetkim slučajevima kada bi to moglo da bude 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. Početak djelovanja depolarizujućeg neuromuskularnog blokatora može biti sporiji nego što se očekuje, jer na značajan udeo postsinaptičkih nikotinskih receptora može i dalje biti vezan neuromuskularni blokator.

#### Oštećenje funkcije bubrega:

Ne preporučuje se primjena sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i pacijente kojima je potrebna dijaliza (vidjeti odjeljak 5.1).

#### Blaga anestezija:

Kada je tokom kliničkih ispitivanja sprovedena namjerna reverzija neuromuskularne blokade usred anestezije, povremeno su zabilježeni znakovi blage anestezije (pokreti, kašalj, grimase i pokreti sisanja endotrahealne cijevi).

Ako se sprovede reverzija neuromuskularne blokade, a nastavi se sa anestezijom, potrebno je primijeniti dodatne doze anestetika i/ili opijata u skladu sa kliničkim indikacijama.

#### Izražena bradikardija

U retkim slučajevima, zabilježena je izražena bradikardija u periodu od nekoliko minuta nakon primjene sugamadeksa za reverziju neuromuskularne blokade. Bradikardija može u nekim slučajevima dovesti do srčanog zastoja (vidjeti odjeljak 4.8). Kod pacijenata treba pomno pratiti hemodinamske promene tokom i nakon reverzije neuromuskularne blokade. Ukoliko se pojavi klinički značajna bradikardija treba primijeniti terapiju antiholinergičkim lijekovima kao što je atropin.

#### Oštećenje funkcije jetre:

Sugamadeks se ne metaboliše u jetri i ne izlučuje putem jetre; zato nisu sprovedena posebna ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez. U slučajevima kada je oštećenje jetre udruženo sa koagulopatijom, vidjeti informacije o uticaju sugamadeksa na hemostazu.

#### Upotreba u jedinicama intenzivne nege:

Sugamadeks nije ispitivan kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege koji su primali rokuronijum ili vekuronijum.

#### Reverzija neuromuskularne blokade izazvane drugim lijekovima osim rokuronijuma ili vekuronijuma:

Sugamadeks se ne smije koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane nesteroidnim neuromuskularnim blokatorima, kao što su jedinjenja sukcinilholina ili benzilizohinolina.

Sugamadeks se ne smije koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane drugim steroidnim neuromuskularnim blokatorima osim rokuronijuma ili vekuronijuma, budući da nema podataka o efikasnosti i bezbjednosti upotrebe u takvim situacijama. Dostupni su samo ograničeni podaci za reverziju blokade izazvane pankuronijumom, ali se ne savetuje upotreba sugamadeksa u toj situaciji.

#### Produženi oporavak:

Stanja i bolesti povezana sa usporanim krvotokom, kao što su kardiovaskularna bolest, starija dob (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o vremenu do oporavka kod starijih osoba) ili edematozna stanja (na primjer, teško oštećenje funkcije jetre), mogu biti povezana sa produženim vremenom oporavka od blokade.

#### Reakcije preosjetljivosti na lijek:

Ljekari treba da budu spremni na moguće reakcije preosjetljivosti na lijek (uključujući anafilaktičke reakcije) i preduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti odjeljak 4.8).

#### Natrijum•

Ovaj lijek sadrži do 9,4 mg natrijuma u 1 ml rastvora za injekciju, što odgovara 0,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Podaci prikazani u ovom odjeljku zasnovani su na afinitetu vezivanja sugamadeksa za druge lijekove, pretkliničkim eksperimentima, kliničkim ispitivanjima i simulacijama pomoću modela, uzimajući u obzir farmakodinamski efekat neuromuskularnih blokatora i farmakokinetičku interakciju između neuromuskularnih blokatora i sugamadeksa. Na osnovu tih podataka, ne očekuju se klinički značajne farmakodinamske interakcije sa drugim lijekovima, uz sledeće izuzetke:

Za toremifen i fusidinsku kiselinu se ne mogu isključiti interakcije koje podrazumevaju istiskivanje iz kompleksa sa lijekom (ali, ne očekuju se klinički značajne interakcije zbog vezivanja drugih lijekova).

Za hormonske kontraceptive se ne može isključiti klinički značajna interakcija zbog vezivanja drugih lijekova (ali, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze sa lijekom).

#### Interakcije koje mogu uticati na efikasnost sugamadeksa (interakcije zbog istiskivanja lijeka):

Određeni lijekovi koji se upotrebe nakon sugamadeksa teoretski mogu da istisnu rokuronijum i vekuronijum iz veze sa sugamadeksom. Posledica toga može biti ponovna pojava neuromuskularne blokade. U takvoj situaciji pacijent se mora priključiti na mehaničku ventilaciju. Treba prekinuti upotrebu lijeka koji je prouzrokovao interakciju istiskivanjem, u slučaju da se lijek primjenjuje putem infuzije. U situacijama kad se mogu očekivati interakcije zbog istiskivanja lijeka, kod pacijenta treba pažljivo pratiti pojavu znakova ponovne neuromuskularne blokade (otprilike do 15 minuta) nakon parenteralne primjene drugog lijeka u roku Od 7,5 sati nakon davanja sugamadeksa.

#### Toremifen:

Toremifen, koji ima relativno visok afinitet vezivanja za sugamadeks i čije relativno visoke koncentracije u plazmi mogu biti prisutne, može delimično istisnuti vekuronijum ili rokuronijum iz kompleksa sa sugamadeksom. Ljekari treba da imaju u vidu da zbog toga povratak odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 bi mogao biti produžen kod pacijenata koji su na dan operacije primili toremifen.

#### Fusidinska kiselina primijenjena intravenskim putem:

Upotreba fusidinske kiseline u preoperativnoj fazi može donekle produžiti vrijeme povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9. Ne očekuje se ponovna pojava neuromuskularne blokade u postoperativnoj fazi, jer se infuzija fusidinske kiseline daje tokom nekoliko sati i koncentracije lijeka u krvi su kumulativne tokom 2-3 dana. Za ponovnu primjenu sugamadeksa, vidjeti odjeljak 4.2.

#### Interakcije koje potencijalno mogu uticati na efikasnost drugih lijekova (interakcije zbog vezivanja drugih lijekova):

Zbog upotrebe sugamadeksa, određeni lijekovi mogu postati manje efikasni usled smanjenja koncentracije (slobodnog) lijeka u plazmi. U takvoj situaciji ljekaru se savetuje da ponovo primjeni taj lijek, da primjeni neki drugi terapijski ekvivalentan lijek (poželjno iz druge hemijske grupe) i/ili da sprovede odgovarajuće nefarmakološke postupke.

#### Hormonski kontraceptivi:

Predvideno je da će interakcija između sugamadeksa u dozi Od 4 mg/kg i progestogena dovesti do smanjenja izloženosti progestogenu (34% PIK), sličnom onom kakvo nastupa kad se propušta dnevna doza oralnog kontraceptiva uzme 12 sati kasnije, što može smanjiti efikasnost kontracepcije. Za estrogene se očekuje smanjeno dejstvo. Iz navedenog razloga, smatra se da upotreba bolus doze sugamadeksa ima jednako djelovanje kao kad se propusti uzimanje jedne dnevne doze oralnih steroidnih kontraceptiva (kombinovanih ili samo progestogenskih). Ako se sugamadeks primjeni istog dana kad je pacijentkinja uzela i oralni kontraceptiv, potrebno je slediti savete za slučaj propuštene doze u Uputstvu za lijek za oralni kontraceptiv. Pacijentkinja koja ne koristi oralnu hormonsku kontracepciju, nego neki drugi oblik hormonske kontracepcije, mora dodatno koristiti nehormonsku kontracepcijsku metodu tokom sledećih 7 dana pa bi je trebalo upoznati sa savetima u Uputstvu za lijek za odabranu kontracepcijsku metodu.

#### Interakcije zbog dugotrajnog djelovanja rokuronijuma ili vekuronijuma:

Kada se u postoperativnom periodu koriste lijekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu, potreban je poseban oprez zbog moguće ponovne pojave neuromuskularne blokade. Molimo da pročitate Uputstvo za lijek za rokuronijum ili vekuronijum, u kojima su tačno navedeni lijekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu. U slučaju da se primijeti ponovna pojava neuromuskularne blokade, moguće je da će kod pacijenta biti potrebna primjena mehaničke ventilacije i ponovno davanje sugamadeksa (vidjeti odjeljak 4.2).

#### Uticaj na rezultate laboratorijskih ispitivanja:

Sugamadeks generalno ne utiče na rezultate laboratorijskih ispitivanja, Osim možda na mjerenje serumskog progesterona. Uticaj na mjerenje serumskog progesterona je opažen pri koncentraciji sugamadeksa u plazmi Od 100 mikrograma/mL (maksimalna vrijednost u plazmi nakon primjene bolus injekcije u dozi Od 8 mg/kg).

U kliničkom ispitivanju na dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produženja aPTT za 17%, a PT(INR) za 11%, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produženja aPTT za 22% i PT(INR) takođe za 22%. Te ograničene srednje vrijednosti produženja aPTT i PT(INR) bile su kratkotrajne (K 30 minuta). U in vitro eksperimentima je uočena farmakodinamska interakcija (produžavanje aPTT i PT) sa antagonistima vitamina K, nefrakcionisanim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom (vidjeti odjeljak 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija. Prethodno navedene interakcije za odrasle pacijente i upozorenja navedena u odjeljku 4.4 treba uzeti u obzir i u pedijatrijskoj populaciji.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka za sugamadeks kod trudnica koje su bile izložene lijeku.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, porodaj ili postnatalni razvoj.

Sugamadeks kod trudnica treba primjenjivati uz poseban oprez.

##### Dojenje

Nije poznato da li se sugamadeks izlučuje u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se sugamadeks izlučuje u mlijeko. Resorpcija oralnih ciklodekstrina je generalno niska, pa se ne očekuje da će upotreba jednokratne doze kod dojilje imati ikakva dejstva na odojče.

Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti/izbeći primjenu sugamadeksa, uzimajući u obzir korist koje dojenje ima za dete, kao i korist terapije za ženu.

#### Plodnost

Nisu ispitivani efekti sugamadeksa na plodnost kod ljudi. Ispitivanja fertiliteta na životinjama nisu otkrila štetna dejstva.

#### 4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Sugammadex MSN nema poznatog uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbjednosnog profila

Lijek Sugammadex MSN se kod hiruških pacijenata primjenjuje zajedno sa neuromuskularnim blokatorima i anestheticima. Zbog toga je teško procijeniti uzročnike neželjenih reakcija.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod hiruških pacijenata bile su kašalj, komplikacija anestezije disajnih puteva, anesteziološke komplikacije, proceduralna hipotenzija i proceduralna komplikacija (često e 1/100 i 1/10)).

Tabela 2. Tabela prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost primjene sugamadeksa procijenjena je kod 3519 pojedinačnih ispitanika kroz objedinjenu bazu podataka o bezbednosti primjene iz faza I-III. Sledeće neželjene reakcije prijavljene su u placebo kontrolisanim ispitivanjima u kojima su ispitanici primili anesteziju i/ili neuromuskularne blokatore (1078 ispitanika primilo je sugamadeks u poredenju sa 544 koji su primili placebo):

TVeoma često (Ž 1/10); često (Ž 1/100 do 1/10); povremeno CE 1/1000 do K 1/100); retko (Ž 1/10000 do <1/1000); veoma retko (K 1/10000)/

Klasa sistema or ana	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	reakcije preosjetljivosti na lijek vidjeti odjeljak 4.4
Respiratorni, torakalni i medijastinalni remeća i	često	kašalj
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	komplikacija anestezije disajnih puteva anesteziološke komplikacije (vidjeti odjeljak 4.4) proceduralna hipotenzija proceduralna komplikacija

##### Opis odabranih neželjenih reakcija

###### Reakcije preosjetljivosti na lijek•

Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, javile su se kod nekih pacijenata i dobrovoljaca (za informacije o dobrovoljcima, vidjeti „Informacije o zdravim dobrovoljcima“ u daljem tekstu). U kliničkim ispitivanjima hirurških pacijenata, ove reakcije su prijavljivane povremeno, a za slučajeve zabilježene tokom postmarketinškog perioda učestalost nije poznata.

Ove reakcije su varirale od izolovanih kožnih reakcija do ozbiljnih sistemskih reakcija (tj. anafilakse, anafilaktičkog šoka), i javile su se kod pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi sugamadeksu. Simptomi povezani sa tim reakcijama mogu obuhvatati: natečenost, urtikariju, eritematozni osip, (ozbiljnu) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti mogu dovesti do smrtnog ishoda.

Komplikacija anestezije na disajnim putevima:

Komplikacije anestezije na disajnim putevima podrazumevale su veliki otpor endotrahealne cijevi, kašljanje, blagi otpor, reakciju povećane osjetljivosti tokom operacije, kašljanje tokom anesteziološkog postupka ili tokom operacije ili spontano disanje pacijenta povezano sa anesteziološkim postupkom.

Anesteziološke komplikacije:

Anesteziološke komplikacije, koje ukazuju na oporavak neuromuskularne funkcije, uključuju pomijeranje udova ili tijela, kašljanje tokom postupka anestezije ili same operacije, grimase ili pokrete sisanja endotrahealne cijevi. Vidjeti odjeljak 4.4, blaga anestezija.

Proceduralna komplikacija:

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

Izražena bradikardija:

Tokom postmarketinškog perioda, zapaženi su izolovani slučajevi izražene bradikardije i bradikardije sa srčanim zastojem koji su se javljali u periodu od nekoliko minuta nakon primjene sugamadeksa (vidjeti odjeljak 4.4).

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:

U kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitanici primili rokuronijum ili vekuronijum, a gdje je sugamadeks primijenjen u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade (N=2022), primijećena je ponovna pojava neuromuskularne blokade uz učestalost od 0,20% na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza (vidjeti odjeljak 4.4).

Informacije o zdravim dobrovoljcima:

Randomizovanim, dvostruko slijepim ispitivanjem ispitana je učestalost reakcija preosjetljivosti na lijek kod 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 nezavisno tijelo. Učestalost procijenjene preosjetljivosti je iznosila 1,3 % u grupi koja je primala placebo, 6,6% u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 4 mg/kg i 9,5 % u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 16 mg/kg. Nije bilo prijava anafilakse nakon placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabilježen je samo jedan slučaj procijenjene anafilakse nakon prve doze sugamadeksa od 16 mg/kg (učestalost 0,7%). Nije bilo dokaza da se učestalost ili težina preosjetljivosti povećava sa ponovnim doziranjem sugamadeksa.

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

U objedinjenoj bazi podataka iz faze I, neželjene reakcije koje su se smatrale čestim (1/100 i K 1/10) ili veoma čestim (1/10) i koje su bile učestalije kod ispitanika liječenih sugamadeksom nego placebom uključivale su disgeuziju (10,1%), glavobolju (6,7%), mučninu (5,6%), urtikariju (1,7%), svrab (1,7%), ošamućenost (1,6%), povraćanje (1,2 %) i bol u abdomenu (1,0%),

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

Pacijenti sa plućnim komplikacijama u anamnezi:

Tokom postmarketinškog perioda i u jednom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa istorijom plućnih komplikacija, bronhospazam je zabilježen kao moguće povezani neželjeni događaj. Kao i kod svih pacijenata sa plućnim komplikacijama u anamnezi, ljekar mora imati u vidu mogućnosti razvoja bronhospazma.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima na pedijatrijskim pacijentima starosti od 2 do 17 godina, bezbjednosni profil sugamadeksa (do 4 mg/kg) je bio sličan onome kod odraslih.

Morbidno gojazni pacijenti

U jednoj namjenskoj kliničkoj studiji kod morbidno gojaznih pacijenata, profil neželjenih reakcija je bio sličan profilu kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faza I do 3 (vidjeti tabelu 2).

Pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjem

U ispitivanju na pacijentima koji su prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (engl. American Society of Anesthesiologists, ASA) ocijenjeni kao pacijenti ASA klase 3 ili 4 (pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjem ili pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjem koje stalno ugrožava život), profil neželjenih reakcija kod pacijenata ASA klase 3 ili 4 je bio sličan profilu kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti tabelu 2). Vidjeti odjeljak 5.1.

#### Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima je zabilježen jedan slučaj slučajnog predoziranja sa 40 mg/kg bez ikakvih značajnih neželjenih reakcija. U ispitivanju podnošljivosti lijeka kod ljudi, sugamadeks je primjenjivan u dozama do 96 mg/kg. Nisu zabilježeni nikakvi dozno-zavisni neželjeni događaji, kao ni ozbiljna neželjena dejstva. Sugamadeks se može eliminisati hemodijalizom sa visokopropusnim (highflux) dijalizatorom, ali ne i niskopropusnim (low flux) dijalizatorom. Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja, koncentracije sugamadeksa u plazmi se nakon dijalize u trajanju od 3 do 6 sati smanjuju do 70<sup>0</sup>/0.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Svi ostali terapijski proizvodi. Antidoti.

ATC šifra: V03AB35

#### Mehanizam dejstva:

Sugamadeks je modifikovani gama ciklodekstrin, koji se selektivno vezuje za neuromuskularne blokatore. U plazmi se vezuje za neuromuskularne blokatore rokuronijum ili vekuronijum i sa njima stvara kompleks pa tako smanjuje količinu slobodnog neuromuskularnog blokatora koji se može vezati za nikotinske receptore neuromuskularne sinapse. Kao posledica toga nastupa reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom.

#### Farmakodinamski efekti:

U ispitivanjima odgovora na dozu, sugamadeks se primjenjivao u rasponu doza od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg nakon blokade izazvane rokuronijumom (u obliku rokuronijum-bromida u dozi od 0,6; 0,9; 1,0 i 1,2 mg/kg sa ili bez primjene doze odrivanja) i vekuronijumom (u obliku vekuronijum-bromida u dozi od 0,1 mg/kg sa ili bez primjene doze održavanja) u različitim vremenskim tačkama, odnosno pri blokadi različite dubine. U tim ispitivanjima je zapažen jasan odnos između terapijskog odgovora i doze.

#### Klinička efikasnost i bezbjednost primjene:

Sugamadeks se može primijeniti u nekoliko vremenskih tačaka nakon primjene rokuronijum-bromida ili vekuronijum-bromida:

Rutinska reverzija – duboka neuromuskularna blokada:

U jednoj pivotalnoj kliničkoj studiji pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon poslednje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri posttetaničkom zbiru (PTC) od 1-2, randomizovanim redosledom je primijenjeno 4 mg/kg sugamadeksa ili 70 mikrograma/kg neostigmina. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrijednost 0,9 bilo je sledeće:

Tabela 3. Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri dubokoj neuromuskularnoj blokadi (PTC 1-2) izazvanoj rokuronijumom ili vekuronijumom do povratka odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	sugamadeks 4 mg/kg	neostigmin 70 mikrograma/kg
Rokuronijum		
N	37	37
Medijana (minuti)	2,7	49,0
Raspon	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronijum		
N	47	36
Medijana (minuti)	3,3	49,9
Raspon	1,4-68,4	46,0-312,7

Rutinska reverzija – umjerena neuromuskularna blokada..

U drugoj pivotalnoj kliničkoj studiji pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon poslednje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri ponovnoj pojavi T<sub>2</sub>, randomizovanim redosledom je primijenjen sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 mikrograma/kg. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrijednost 0,9 bilo je sledeće:

Tabela 4. Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T<sub>2</sub> nakon rokuronijuma ili vekuronijuma do povratka odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	sugamadeks 2 mg/kg	neostigmin 50 mikrograma/kg
Rokuronijum		
N	48	48
Medijana (minuti)	1,4	17,6
Raspon	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekuronijum		
N	48	45
Medijana (minuti)	2,1	18,9
Raspon	1,2-64,2	2,9-76,2

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom pomoću sugamadeksa poredena je sa reverzijom neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijumom pomoću neostigmina. Pri ponovnoj pojavi T<sub>2</sub> primijenjen je sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 mikrograma/kg. Sugamadeks je doveo do brže reverzije neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom, nego što je neostigmin doveo do reverzije neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijumom:

Tabela 5. Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T<sub>2</sub> nakon rokuronijuma ili cis-atrakurijuma do povratka odnosa T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na vrijednost 0,9:

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	rokuronijum i sugamadeks (2 mg/kg)	cis-atrakurijum i neostigmin 50 mikrograma/kg
N	34	39
Medijana (minuti)	1,9	7,2
Raspon	0,7-6,4	4,2-28,2

Za neposrednu reverziju:

Vrijeme do oporavka od neuromuskularne blokade izazvane sukcinilholinom (1 mg/kg) poređeno je sa vremenom do oporavka od neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom (1,2 mg/kg) nakon primjene sugamadeksa (16 mg/kg, 3 minuta kasnije).

Tabela 6. Vrijeme (u minutima) od primjene rokuronijuma i sugamadeksa ili sukcinilholina do oporavka T1 10%:

Neuromuskularni blokator	Tera i •ski režim	
	rokuronijum i sugamadeks 16 m /k	sukcinilholin (1 mg/kg)
Medijana (minuti)	55	55
Raspon	4,2 3,5-7,7	7,1 3,7-10,5

U analizi svih podataka zajedno zabilježeno je sledeće vrijeme od primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg do oporavka od blokade izazvane rokuronijum-bromidom u dozi od 1,2 mg/kg:

Tabela 7. Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa 3 minuta nakon rokuronijuma do povratka odnosa T4/T1 na vrijednosti 0,9; 0,8 ili 0,7

	Povratak T4/T1 na vrijednost 0,9	Povratak T4/T1 na vrijednost 0,8	Povratak T4/T1 na vrijednost 0,7
	65	65	65
Medijana minuti	1,5		1,1
Raspon		0,5-6,2	0,5-3,3

Oštećenje funkcije bubrega:

U dvije otvorene studije upoređena je efikasnost i bezbjednost primjene sugamadeksa kod hirurških pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednoj studiji, sugamadeks je primijenjen nakon blokade izazvane rokuronijumom pri posttetaničkom zbiru (PTC) od 1-2 (4 mg/kg; N=68); a u drugoj studiji sugamadeks je primijenjen nakon ponovne pojave T2 (2 mg/kg; N=30). Oporavak od neuromuskularne blokade trajao je nešto duže kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na pacijente bez oštećenja funkcije bubrega. U ovim studijama nije prijavljivana rezidualna neuromuskularna blokada niti ponovna pojava neuromuskularne blokade kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno gojazni pacijenti:

U ispitivanje je uključeno 188 pacijenata sa dijagnostikovanom morbidnom gojaznošću, kod kojih je ispitivano vrijeme oporavka od umjerene ili duboke mišićne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Pacijenti su primali po 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, u zavisnosti od stepena blokade i dvostruko slijepo su randomizovani tako da prime dozu određenu prema ili stvarnoj ili idealnoj tjelesnoj masi. Prema podacima objedinjenim po dubini neuromuskularne blokade i primijenjenom neuromuskularnom blokatoru, medijana vremena potrebnog za oporavak do TOF odnosa (engl. train-of-four, mjerenje odgovora mišića na niz od uzastopne 4 stimulacije) > 0,9 bila je statistički značajno manja ( $p < 0,0001$ ) kod pacijenata koji su primili dozu prema stvarnoj tjelesnoj masi (1,8 minuta) u poređenju sa pacijentima koji su primili dozu prema idealnoj tjelesnoj masi (3,3 minuta).

Pedijatrijska populacija:

U ispitivanju kod 288 pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina, ispitivana je efikasnost i bezbjednost primjene sugamadeksa u odnosu na neostigmin kao lijek za reverziju neuromuskulatorne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Oporavak od umjerene blokade do TOF odnosa > 0,9 bio je značajno brži u grupi koja je primala sugamadeks u dozi 2 mg/kg u poređenju sa grupom koje je primala neostigmin (geometrijska srednja vrijednost od 1,6 minuta za sugamadeks u dozi od 2 mg/kg i 7,5 minuta za neostigmin, odnos geometrijskih srednjih vrijednosti 0,22; 95% CI (0,16; 0,32), ( $p < 0,0001$ )). Slično rezultatima koji su zapaženi kod odraslih, nakon primjene sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg došlo je do reverzije duboke neuromuskulatorne blokade sa geometrijskom srednjom vrijednošću od 2,0 minuta. Ti efekti su bili konzistentni u svim starosnim grupama (od 2 do <6; od 6 do <12; od 12 do <17 godina starosti) i za rokuronijum i za vekuronijum. Vidjeti odjeljak 4.2.

Pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjem:

U ispitivanju kod 331 pacijenta sa ASA klasama 3 ili 4, ispitivana je učestalost aritmija nastalih tokom liječenja (sinusna bradikardija, sinusna tahikardija ili druge srčane aritmije) nakon primjene sugamadeksa. Učestalost aritmija nastalih tokom liječenja kod pacijenata koji su primili sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg, ili 16 mg/kg) bila je generalno slična onoj nakon primjene neostigmina (50 mikrograma/kg do maksimalne doze od 5 mg) + glikopirolata (10 mikrograma/kg do maksimalne doze od 1 mg). Profil neželjenih reakcija kod pacijenata sa ASA klasama 3 ili 4 generalno je bio sličan profilu kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3, stoga nije potrebno priladavati dozu. Vidjeti odjeljak 4.8.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri sugamadeksa izračunati su iz ukupnog zbiru koncentracija slobodnog i u kompleks vezanog sugamadeksa. Farmakokinetički parametri poput klirensa i volumena distribucije kod ispitanika pod anestezijom smatrani su istim za slobodni i za sugamadeks vezan u kompleks.

### Distribucija:

Utvrđeni volumen distribucije sugamadeksa u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 11 do 14 litara kod odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (zasnovano na podacima iz konvencionalne, neprostorne farmakokinetičke analize). Kako se pokazalo in vitro na uzorcima plazme i pune krvi muškaraca, ni slobodni sugamadeks ni kompleks sugamadeksa i rokuronijuma ne vezuju se za proteine plazme ili eritrocite. Sugamadeks pokazuje linearnu kinetiku u rasponu doza Od 1 do 16 mg/kg kad se primjenjuje intravenski u bolusu.

### Biotransformacija:

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima nije opaženo stvaranje metabolita sugamadeksa i ustanovljeno je da se lijek izlučuje samo putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

### Eliminacija:

Kod odraslih anesteziranih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, poluvrijeme eliminacije sugamadeksa ( $t_{1/2}$ ) iznosi približno 2 sata, a procijenjeni klirens iz plazme Oko 88 mL/min. Ispitivanje masenog balansa (engl. mass balance Study) pokazalo je da se > 90% doze izluči u roku Od 24 sata. Urinom se izluči 96% doze, Od čega se najmanje 95% može pripisati neizmijenjenom sugamadeksu. Manje Od 0,02% doze izlučuje se fecesom ili izdahnutim vazduhom. Primjena sugamadeksa kod zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanu eliminaciju rokuronijuma u obliku kompleksa putem bubrega.

Posebne populacije:

### Oštećenje funkcije bubrega i starosne grupe:

U farmakokinetičkom ispitivanju u kojem su upoređivani pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega sa onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, koncentracije sugamadeksa u plazmi bile su slične tokom prvog sata nakon doziranja, a zatim su se koncentracije brže snižavale u kontrolnoj grupi. Ukupna izloženost sugamadeksu bila je duža, što je dovelo do 17 puta veće izloženosti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Niske koncentracije sugamadeksa se mogu detektovati tokom najmanje 48 sati nakon primjene doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U drugom ispitivanju u kojem su upoređivani ispitanici sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega sa ispitanicima koji imaju normalnu funkciju bubrega, klirens sugamadeksa se postepeno smanjivao, a  $t_{1/2}$  se postepeno produžavalo sa smanjenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta veća kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta veća kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa 7 dana nakon primjene doze kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom nisu bile mjerljive.

Tabela 8. Pregled farmakokinetičkih parametara sugamadeksa prema starosnoj grupi i funkciji bubrega u nastavku:

Odabrane karakteristike pacijenta	Srednje vrijednosti predviđenih farmakokinetičkih parametara CV* %
-----------------------------------	--

Demografski podaci Godine Tjelesna masa	Bubrežna funkcija Klirens kreatinina u mL/min			Klirens u mL/min	Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u litrima	Poluvreme eliminacije u satima
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
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

Djeca u srednjem detinjstvu	normalna		60	40 (24)	5	2 (22)
9 godina 29 kg	oštećena	blago umjereno teško	30 18 6	21 (24) 12 (25) 3 (26)	6 6 6	4 (22) 7 (24) 25 (25)
Djeca u ranom detinjstvu	normalna		39	24 (25)	3	2 (22)
4 godine 16 kg	oštećena	blago umjereno teško	19 12 4	11 (25) 6 (25) 2 (25)	3 3 3	4 (23) 7 (24) 28 (26)

\*CV = koeficijent varijacije

#### Pol:

Nisu primijećene razlike između polova.

#### Rasa:

U ispitivanju sprovedenom na zdravim Japancima i belcima nisu zapažene nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetičkim parametrima. Na osnovu ograničenih podataka nema indicija da se farmakokinetički parametri razlikuju kod crnaca ili Afroamerikanaca.

#### Tjelesna masa:

Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena kod odraslih i starijih pacijenata nije pokazala da postoji klinički značajna povezanost klirensa i volumena distribucije sa tjelesnom masom.

#### Gojaznost:

U jednoj kliničkoj studiji kod pacijenata sa morbidnom gojaznošću, sugamadeks je primjenjivan u dozama Od 2 mg/kg ili 4 mg/kg na osnovu stvarne (N=76) ili idealne (N=74) tjelesne mase. Izloženost sugamadesku povećavala se linearno, dozno-zavisno nakon primjene doze prema stvarnoj ili idealnoj tjelesnoj masi. Nije primijećena klinički značajna razlika u farmakokinetičkim parametrima u poređenju morbidno gojaznih pacijenata sa opštom populacijom.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti, lokalne podnošljivosti ili kompatibilnosti sa krvlju, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod ljudi.

Sugamadeks se brzo eliminiše kod eksperimentalnih životinja, iako je u kostima i zubima mladih pacova primijećen rezidualni sugamadeks. Pretklinička ispitivanja kod mladih odraslih i zrelih pacova su pokazala da sugamadeks nema štetni uticaj na boju zuba ili kvalitet kostiju, strukturu ili metabolizam kostiju. Sugamadeks nema uticaj na pojavu fraktura ili remodelovanje kostiju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina 0.36 % (za podešavanje pH) i/ili  
Natrijum-hidroksid 0.4 % (za podešavanje pH) Voda za  
injekcije.

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, Osim sa onima koji su navedeni u odjeljku 6.6.

Fizička inkompatibilnost je zabilježena sa verapamilom, ondansetronom i ranitidinom.

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaživanja:

Nakon prvog otvaranja i razblaživanja, dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora za 48 sati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se odmah ne upotrijebi, vrijeme i uslovi čuvanja rastvora prije upotrebe su odgovornost korisnika, i normalno ne bi smjelo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### 6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica zapremine 2 mL od stakla tipa I sa čepom od hlorobutil gume i aluminijskom kapicom flip-off poklopcem sa zelenina plastičnim diskom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lijek.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Lijek Sugammadex MSN se može ubrizgati putem intravenske linije postavljene infuzije sa sledećim intravenskim rastvorima: rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%), rastvor glukoze 50 mg/mL (5%), rastvor natrijum-hlorida 4,5 mg/mL (0,45%) i glukoze 25 mg/mL (2,5%), rastvor Ringerovog laktata, Ringerov rastvor, rastvor glukoze 50 mg/mL (5%) u rastvoru natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9 Vo).

Ako se lijek Sugammadex MSN primjenjuje putem iste infuzione linije koja se koristi i za druge lijekove, između primjene lijeka Sugammadex MSN i drugih lijekova potrebno je temeljno isprati infuzionu liniju (npr. rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL 10,9%0 rastvorl).

#### Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata:

Za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata, lijek Sugammadex MSN se može razblažiti pomoću rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9 %0) do koncentracije 10 mg/mL (vidjeti odjeljak 6.3).

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVODAČA (administrativno sjedište)

MSN Labs Europe Limited  
KW20A Corradino Park  
Paola PLA 3000, Malta

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

MSN Labs Europe Ltd.

KW20A Corradino Park Paola PLA 3000, Malta

i

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park Paola PLA 3000, Malta

8. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o. Sarajevo

Maršala Tita br. 2,

71000 Sarajevo, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-10936/23 od 24.10.2024. godine