

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

AXONIN

100 mg/ml
rastvor za injekciju
sugamadeks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lijek sadrži 9,15 mg/ml natrijuma (vidjeti odjeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistar, bezbojno do blago žut rastvor.
pH vrijednost rastvora je 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 smije primjenjivati 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 tipa anestezije.
Sugamadeks se može koristiti za reverziju različitih stepena neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom.

Odrasli

Rutinska reverzija:

Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa ako je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC (engl. *post-tetanic counts*) po tetaničkoj stimulaciji. Srednje vrijeme neophodno za uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 3 minuta (vidjeti odjeljak 5.1).

Doza od 2 mg/kg sugamadeksa preporučuje se u slučaju da je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom nastupio spontani oporavak do najmanje onog nivoa pri kojem se ponovo javlja T2. Srednje vrijeme neophodno za uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 2 minuta (vidjeti odjeljak 5.1).

Uz upotrebu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, srednje vrijeme neophodno za uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 će biti nešto kraće 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 od 16 mg/kg sugamadeksa. Kad se upotrijebi 16 mg/kg sugamadeksa 3 minuta nakon bolus doze od 1,2 mg/kg rokuronijum-bromida, očekivano srednje vrijeme za uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 biće 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 kada se ponovo javi post-operativna neuromuskularna blokada (vidjeti odjeljak 4.4.) nakon primjene početne doze sugamadeksa od 2 mg/kg ili 4 mg/kg, preporučuje se ponovno davanje 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 pomoću sugamadeksa do ponovne primjene rokuronijuma ili vekuronijuma, vidjeti odjeljak 4.4.

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega:

Primjena sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući pacijente na dijalizi (klirens kreatinina < 30 ml/min)) se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4).

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

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

Pacijenti starije životne dobi:

Nakon upotrebe sugamadeksa pri ponovnoj pojavi T2 poslije blokade izazvane rokuronijumom, srednje vrijeme neophodno za uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 iznosilo je 2,2 minuta kod odraslih osoba (18-64 godine), 2,6 minuta kod starijih osoba (65-74 godine) i 3,6 minuta kod još starijih osoba (75 i više godina). Iako kod osoba starije životne dobi 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 morbidno gojazne pacijente (indeks tjelesne mase \geq 40 kg/m²), doza sugamadeksa treba da bude zasnovana na stvarnoj tjelesnoj masi. Treba se pridržavati preporuka o doziranju za odrasle pacijente.

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).

Pacijenti sa blagim do umjerenom teškim oštećenjem funkcije jetre ne zahtijevaju prilagođavanje doze, s obzirom na to da se sugamadeks uglavnom izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (2-17 godina):

Sugamadeks 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 kod djece i adolescenata nije se ispitivala.

Terminska novorođenčad i dojenčad:

Iskustvo u primjeni sugamadeksa kod dojenčadi (uzrasta od 30 dana do 2 godine) je ograničeno, dok njegova upotreba kod novorođenčadi (mlađih od 30 dana) nije ispitivana. Ne preporučuje se upotreba sugamadeksa kod novorođenčadi i dojenčadi dok se ne prikupe dodatni podaci.

Način upotrebe

Axonin se primjenjuje intravenski kao jednokratna bolus injekcija. Bolus injekcija se mora dati brzo, u roku od 10 sekundi, u postojeću intravensku liniju (vidjeti odjeljak 6.6). Sugamadeks se do sad u kliničkim ispitivanjima primjenjivao samo u obliku jednokratne bolus injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju 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 poslije 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:

Nakon reverzije neuromuskularnog bloka, obavezna je primjena mehaničke ventilacije do ponovnog uspostavljanja spontanog disanja. Čak i kad se neuromuskularna funkcija potpuno povrati, 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 javi nakon ekstubacije, potrebno je osigurati odgovarajuću ventilaciju pluća.

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:

U kliničkim ispitivanjima sa ispitanicima koji su primali rokuronijumom ili vekuronijumom, gdje je sugamadeks primijenjen u dozi propisanoj za duboku neuromuskularnu blokadu, na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza, uočena je 0,20% učestalost ponovne pojave neuromuskularne blokade. Primjena nižih doza od preporučenih može dovesti do povećanog rizika od ponovne pojave neuromuskularne blokade poslije inicijalne reverzije, stoga se ne preporučuje se (vidjeti odjeljak 4.2 i odjeljak 4.8).

Uticaj na hemostazu:

U ispitivanju na dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl. *activated partial thromboplastin time aPTT*) za 17%, a protrombinskog vremena internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *prothrombin time international normalized ratio [PT(INR)]*) za 11%. Sa druge strane, doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produženja aPTT za 22% i [PT(INR)] takođe za 22%. Ove 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 zamjene kuka/drugih većih zglobova usljed preloma, sugamadeks primijenjen u dozi od 4 mg/kg samostalno ili u kombinaciji sa antikoagulantima nije imao klinički značajan uticaj na učestalost komplikacija perioperativnih ili postoperativnih krvarenja.

U in vitro eksperimentima, uočena je farmakodinamska interakcija (prolongacija 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 pratnih bolesti.

Povećan rizik od krvarenja ne može se isključiti kod pacijenata:

- sa nasljednom 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 sugamadeksa):

Minimalni vremenski razmak	Neuromuskularni blokator i doza koju treba primijeniti
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 roku od 30 minuta poslije primjene sugamadeksa, početak neuromuskularne blokade može biti produžen do oko 4 minuta, dok trajanje neuromuskularne blokade može biti skraćeno za do 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 vremenski razmak od 24 sata.

Ukoliko je neophodna neuromuskularna blokada prije isteka preporučenog vremenskog razmaka, treba primijeniti **nesteroidni neuromuskularni blokator**. Početak dejstva depolarizujućeg neuromuskularnog blokatora može biti sporiji nego što se očekuje, jer značajan udio postsinaptičkih nikotinskih receptora može i dalje biti okupiran neuromuskularnim blokatorom.

Oštećenje funkcije bubrega:

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

Blaga anestezija:

Kada je tokom kliničkih ispitivanja sprovedena namjerna reverzija neuromuskularne blokade tokom 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 rijetkim 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 promjene 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 metabolizira 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 funkcije jetre udruženo sa koagulopatijom, vidjeti informacije o uticaju sugamadeksa na hemostazu.

Upotreba u jedinicama intenzivne njege:

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

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane drugim lijekovima osim rokuronijuma ili vekuronijuma:

Sugamadeks ne treba koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane **nesteroidnim** neuromuskularnim blokatorima, kao što su jedinjenja sukcinilholina ili benzilizoholinolna.

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

Produženi oporavak:

Stanja i bolesti povezani sa usporenim krvotokom, kao što su kardiovaskularna bolest, starija dob (vidjeti odjeljak 4.2, vrijeme 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 moraju biti spremni na moguće reakcije preosjetljivosti na lijek (uključujući anafilaktičke reakcije) i preduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti odjeljak 4.8).

Natrijum:

Ovaj lijek sadrži 9,15 mg/ml natrijuma.

Savjetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

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 sljedeće izuzetke:

- Za toremifen i fusidinsku kiselinu se ne mogu isključiti interakcije koje podrazumijevaju 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 vezanja drugih lijekova (ali, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom).

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

Određeni lijekovi koji se upotrijebe nakon sugamadeksa teoretski mogu da istisnu rokuronijum i vekuronijum iz veze sa sugamadeksom. Posljedica toga može biti ponovna pojava neuromuskularne blokade. U takvoj situaciji bi pacijenta trebalo priključiti na mehaničku ventilaciju i prekinuti upotrebu lijeka koji je prouzrokovao istiskivanje, u slučaju da se lijek primjenjivao putem infuzije. U situacijama kad se mogu očekivati interakcije zbog istiskivanja lijeka, kod pacijenata 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, koji ima relativno visok afinitet vezivanja za sugamadeks i čije relativno visoke koncentracije u plazmi mogu biti prisutne, može djelimično istisnuti vekuronijum ili rokuronijum iz kompleksa sa sugamadeksom. Zbog toga, kliničari treba da imaju u vidu da vrijeme neophodno za

uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 može biti produženo kod pacijenata koji su na dan operacije primili toremifen.

Intravenski primijenjena fusidinska kiselina:

Upotreba fusidinske kiseline u preoperativnoj fazi može donekle produžiti vrijeme uspostavljanja 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, a 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 usljed smanjenja koncentracije (slobodnog lijeka) u plazmi. U takvoj situaciji, kliničaru se savjetuje ponovna primjena datog lijeka; primjena drugog lijeka, terapijski ekvivalentnog (po mogućnosti iz druge hemijske grupe); i/ili sprovedenje odgovarajuće nefarmakološke postupke.

Hormonska kontracepcija:

Predviđeno je da će interakcija između sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg i progestagena dovesti do smanjenja izloženosti progestagenu (34% PIK), što je slično smanjenju koje nastupa kada se 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 isto dejstvo kao kad se propusti uzimanje jedne dnevne doze **oralnih** steroidnih kontraceptiva (kombinovanih ili samo progestagenskih). Ako se sugamadeks i oralni kontraceptiv primijene istog dana, potrebno je slijediti savjete za slučaj propuštene doze u uputstvu za oralne kontraceptive. Pacijentkinja koja ne koristi oralnu hormonsku kontracepciju, već neki **drugi oblik** hormonske kontracepcije, mora koristiti dodatnu nehormonsku kontracepcijsku metodu tokom narednih 7 dana; stoga je treba upoznati sa savjetima u uputstvu za odabranu kontracepcijsku metodu.

Interakcije zbog dugotrajnog dejstva rokuronijuma ili vekuronijuma:

Kad 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 ponovne pojave neuromuskularne blokade, pacijentu može biti potrebna primjena mehaničke ventilacije i ponovna administracija sugamadeksa (vidjeti odjeljak 4.2).

Uticaj na rezultate laboratorijskih ispitivanja:

Sugamadeks generalno ne utiče na rezultate laboratorijskih ispitivanja, sa mogućim izuzetkom 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 (≤ 30 minuta). 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 (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija. Gore 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, okot ili postnatalni razvoj.

Sugamadeks se kod trudnica mora primjenjivati uz oprez.

Dojenje

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

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija sugamadeksom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist od terapije sugamadeksom za majku.

Plodnost

Nisu ispitivani efekti sugamadeksa na plodnost kod ljudi. Ispitivanja plodnosti na životinjama nisu otkrila štetne efekte.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Axonin nema poznatog uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Sugamadeks se primjenjuje istovremeno sa neuromuskularnim blokatorima i anestetima kod hirurških pacijenata. Zbog toga je teško procijeniti uzroke neželjenih dejstava.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod hirurških pacijenata bile su, kašalj, komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije, anesteziološke komplikacije, proceduralna hipotenzija i proceduralna komplikacija (često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbjednost primjene sugamadeksa je procjenjivana kod 3519 pojedinačnih ispitanika iz objedinjene baze podataka o bezbjednosti iz svih ispitivanja faza I-III. Sljedeće neželjene reakcije su prijavljene u placebo kontrolisanim ispitivanjima gdje su ispitanici primili anesteziju i/ili neuromuskulatore (1078 ispitanika je primilo sugamadeks u poređenju sa 544 koji su primili placebo):

Reakcije po učestalosti definišu se kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije (Poželjni termini)
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosjetljivosti na lijek (vidjeti odjeljak 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaj	Često	Kašalj
Povrede, trovanja, i proceduralne komplikacije	Često	Komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije 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: nalete crvenila, urtikariju, eritematozni osip,

(tešku) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrijela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Teške reakcije preosjetljivosti mogu dovesti do smrtnog ishoda.

U postmarketinškim izvještajima primijećena je preosjetljivost na sugamadeks kao i na kompleks sugamadeks-rokuronijum.

Komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije:

Komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije su uključivale nevoljnu reakciju otpora na endotrahealnu cijev (eng. *bucking*), kašljanje, blagu nevoljnu reakciju otpora na endotrahealnu cijev (eng. *mild bucking*), povećanu nadražljivost tokom operacije, kašljanje tokom anestezije ili operacije, ili spontano disanje pacijenta povezano sa postupkom anestezije.

Anestezioološke komplikacije:

Anestezioološke 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.

Proceduralne komplikacije:

Proceduralne komplikacije su uključivale kašljanje, tahikardiju, bradikardiju, pokret i ubrzanje srčanog rada.

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 sa ispitanicima koji su primili rokuronijum ili vekuronijum, gdje je sugamadeks primijenjen u dozi propisanoj za duboku neuromuskularnu blokadu (N=2022), na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza, uočena je 0,20% učestalost ponovne pojave neuromuskularne blokade (vidjeti odjeljak 4.4).

Informacije o zdravim dobrovoljcima:

Randomizovana, dvostruko-slijepa studija ispitivala 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 o sumnjama na reakcije preosjetljivosti procijenila je komisija koja nije imala podatke o liječenju (eng. *blinded committee*). Učestalost procijenjenih reakcija preosjetljivosti bila je 1,3% u placebo grupi, 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 primjene placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabilježen je jedan slučaj potencijalne anafilakse nakon prve primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (učestalost 0,7%). Nije bilo dokaza o povećanoj učestalosti ili težini reakcija preosjetljivosti pri ponovnoj primjeni sugamadeksa. U prethodnoj studiji sličnog dizajna, procijenjena su tri slučaja anafilakse, sva tri nakon primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (učestalost 2,0%).

U objedinjenoj bazi podataka faze I, neželjena dejstva koja su smatrana za česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ili veoma česta ($\geq 1/10$), i koja su bila češća u grupi koja je primala sugamadeks nego u grupi koja je primala placebo, uključivala su disgeuziju (10,1%), glavobolju (6,7%), mučninu (5,6%), urtikariju (1,7%), svrab (1,7%), vrtoglavicu (1,6%), povraćanje (1,2%) i abdominalni bol (1,0%).

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

Plućni pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

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

Morbidno gojazni bolesnici

U jednom posebnom kliničkom ispitivanju kod morbidno gojaznih bolesnika sigurnosni profil bio je

uopšteno sličan profilu kod odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti Tablicu 2).

Bolesnici sa teškom sistemskom bolešću

U ispitivanju provedenom kod bolesnika koji su prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) ocijenjeni kao bolesnici sa ASA stepenom III ili IV (bolesnici sa teškom sistemskom bolešću ili bolesnici sa teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život), profil nuspojava kod tih bolesnika sa ASA stepenom III ili IV bio je uopšteno sličan onome kod odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti Tablicu 2). Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, 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 korist/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 lijeka 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 mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: 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 b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na imejl adresu: 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 kod ljudi, sugamadeks je primjenjivan u dozama do 96 mg/kg. Nisu zabilježeni dozno-zavisni štetni događaji, kao ni ozbiljna neželjena dejstva. Sugamadeks se može eliminisati hemodijalizom sa visokopropusnim (high flux) 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%.

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 na nivou neuromuskularne sinapse. Kao rezultat 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 održavanja) 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 ovim ispitivanjima je zapažen jasan odnos između doze i terapijskog odgovora.

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 pivotalnom ispitivanju pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon posljednje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri 1-2 PTC, primijenjeno je ili 4 mg/kg sugamadeksa ili 70 µg/kg neostigmina, što je određeno randomizacijom. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do uspostavljanja odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 bilo je:

Tabela 3: Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri dubokoj neuromuskularnoj blokadi (PTC 1-2) izazvanoj rokuronijumom ili vekuronijumom do uspostavljanja odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	Sugamadeks (4 mg/kg)	Neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronijum		
N	37	37
Srednje vrijeme (minuti)	2,7	49,0
Raspon	1,2 - 16,1	13,3 - 145,7
Vekuronijum		
N	47	36
Srednje vrijeme (minuti)	3,3	49,9
Raspon	1,4 - 68,4	46,0 - 312,7

Rutinska reverzija - umjerena neuromuskularna blokada:

U drugom pivotalnom ispitivanju pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon zadnje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri ponovnoj pojavi T2, primijenjen je ili sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 µg/kg, što je određeno randomizacijom. Vrijeme od početka primjene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9 bilo je:

Tabela 4: Vrijeme (u minutima) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T2 nakon blokade rokuronijumom ili vekuronijumom do uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	Sugamadeks (4 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronijum		
N	48	48
Srednje vrijeme (minuti)	1,4	17,6
Raspon	0,9 - 5,4	3,7 - 106,9
Vekuronijum		
N	48	45
Srednje vrijeme (minuti)	2,1	18,9
Raspon	1,2 - 64,2	2,9 - 76,2

Reverzija neuromuskularne blokade, izazvane rokuronijumom, pomoću sugamadeksa poređena je sa reverzijom neuromuskularne blokade, izazvane cis-atrakurijumom, 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 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 T2 nakon primjene rokuronijuma ili cis-atrakurijuma do uspostavljanja odnosa T4/T1 na vrijednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	Rokuronijum i sugamadeks (2 mg/kg)	Cis-atrakurijum i neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Srednje vrijeme (minuti)	1,9	7,2
Raspon	0,7 - 6,4	4,2 - 28,2

Za neposrednu reverziju:

Vrijeme oporavka od neuromuskularne blokade izazvane sukcinilholinom (1 mg/kg) upoređeno je sa vremenom 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	Terapijski režim	
	Rokuronijum i sugamadeks (16 mg/kg)	Sukcinilholin (1 mg/kg)
N	55	55
Srednje vrijeme (minuti)	4,2	7,1
Raspon	3,5 - 7,7	3,7 - 10,5

U objedinjenoj analizi zabilježeno je sljedeće 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 uspostavljanje odnosa T4/T1 na vrijednosti 0,9; 0,8 ili 0,7

	Uspostavljanje vrijednosti T4/T1 na 0,9	Uspostavljanje vrijednosti T4/T1 na 0,8	Uspostavljanje vrijednosti T4/T1 na 0,7
N	65	65	65
Srednje vrijeme (minuti)	1,5	1,3	1,1
Raspon	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Oštećenje funkcije bubrega:

U dva ispitivanja otvorenog tipa poređena je efikasnost i bezbjednost primjene sugamadeksa kod hirurških pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednom ispitivanju, sugamadeks je primijenjen nakon blokade izazvane rokuronijumom pri PTC vrijednosti od 1-2 (4 mg/kg; N=68); a u drugom ispitivanju 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. Nije prijavljivana rezidualna neuromuskularna blokada niti ponovna pojava neuromuskularne blokade kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno gojazni pacijenti:

U ispitivanju na 188 pacijenata sa dijagnostikovanom morbidnom gojaznošću ispitivano je vrijeme do oporavka iz umjerene ili duboke neuromuskularne blokade indukovane rokuronijumom ili vekuronijumom. Pacijenti su dobijali 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, zavisno 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, srednje vrijeme neophodno za oporavak do TOF odnosa (engl. *train-of-four*, mjerenje odgovora mišića na niz od uzastopne 4 stimulacije) ≥ 0.9 bilo je statistički značajno manje ($p < 0,0001$) 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 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 odnosa odgovora na niz od 4 stimulacije (TOF) $\geq 0,9$ bio je značajno brži u grupi koja je primila sugamadeks u dozi od 2 mg/kg nego u grupi 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 kod odraslih, primjenom sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg postignut je oporavak od dubokog bloka sa geometrijskom srednjom vrijednošću od 2,0 minuta. Ti su efekti bili dosljedni u svim ispitivanim dobnim grupama (2 do < 6 godina; 6 do < 12 godina; 12 do < 17 godina) za rokuronij i za vekuronij. Vidjeti dio 4.2.

Bolesnici sa teškom sistemskom bolešću:

Ispitivanje provedeno kod 331 bolesnika sa ASA stepenima III ili IV ispitivalo je incidenciju aritmija nastalih tokom liječenja (sinus bradikardija, sinus tahikardija ili ostale srčane aritmije) nakon primjene sugamadeksa.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički parametri sugamadeksa izračunati su iz ukupnog zbira koncentracija slobodnog i u kompleks vezanog sugamadeksa. Pretpostavlja se da su farmakokinetički parametri, poput klirensa i volumena distribucije kod ispitanika pod anestezijom, isti za slobodan i za sugamadeks vezan u kompleks.

Distribucija:

Zapaženi volumen distribucije sugamadeksa u ravnotežnom stanju iznosi približno 11 do 14 litara kod odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (zasnovano na podacima iz konvencionalne, neprostorne farmakokinetičke analize). In vitro, na uzorcima plazme i pune krvi muškaraca, ni slobodan 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.

Metabolizam:

U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima nije zapaženo stvaranje metabolita sugamadeksa. Ustanovljena je samo eliminacija putem bubrega u neizmijenjenom obliku.

Eliminacija:

Kod odraslih anesteziranih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) sugamadeksa 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, pri čemu najmanje 95% predstavlja neizmijenjeni sugamadeks. Manje od 0,02% doze izlučuje se fecesom ili izdahnutim vazduhom. Primjena sugamadeksa kod zdravih dobrovoljaca dovela je do povećane eliminacije rokuronijuma u obliku kompleksa putem bubrega.

Posebne populacije:

Oštećenje bubrežne funkcije i starosne grupe:

U farmakokinetičkom ispitivanju, u kojem su upoređivani pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega sa onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, nivoi sugamadeksa u plazmi bili su slični tokom prvog sata nakon doziranja, a zatim su brže opadali u kontrolnoj grupi. Ukupna izloženost sugamadeksu bila je produžena, 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 drugoj studiji u kojoj su poređeni pacijenti sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega, klirens sugamadeksa se postepeno smanjivao, a $t_{1/2}$ se postepeno produžavalo sa slabljenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta veća kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa se nisu mogle detektovati nakon 7 dana od doziranja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Tabela 8: Sažetak farmakokinetičkih parametara sugamadeksa prema starosnoj grupi i funkciji bubrega prikazan je u sljedećoj tabeli:

Odabrane karakteristike pacijenata				Srednja vrijednost predviđenih farmakokinetičkih 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	oštećena	blago	50	47 (25)	14	4 (22)

75 kg		umjereno	30	28 (24)	14	7 (23)
		teško	10	8 (25)	15	24 (25)
Starije osobe	normalna		80	70 (24)	13	3 (21)
75 godina	oštećena	blago	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg		umjereno	30	28 (25)	14	7 (23)
		teško	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescenti	normalna		95	72 (25)	10	2 (21)
15 godina	oštećena	blago	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		umjereno	29	24 (24)	11	6 (24)
		teško	10	7 (25)	11	22 (25)
Srednja dječija dob	normalna		60	40 (24)	5	2 (22)
9 godina	oštećena	blago	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		umjereno	18	12 (25)	6	7 (24)
		teško	6	3 (26)	6	25 (25)
Rana dječija dob	normalna		39	24(25)	3	2(22)
4 godine	oštećena	blago	19	11(25)	3	4 (23)
16kg		umjereno	12	6 (25)	3	7 (24)
		teško	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV = koeficijent varijacije

Pol:

Nisu primijećene razlike među polovima.

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 pripadnika crne rase ili Afroamerikanaca.

Tjelesna masa:

Populaciona farmakokinetička analiza za odrasle i starije pacijene nije pokazala da postoji klinički važna povezanost klirensa i volumena distribucije sa tjelesnom masom.

Gojaznost:

U jednom kliničkom ispitivanju kod morbidno gojaznih pacijenata, pacijenti su primali dozu od 2 mg/kg, odnosno 4 mg/kg sugamadeksa prema stvarnoj (n=76) ili idealnoj tjelesnoj masi (n=74). Izloženost sugamadeksu povećavala se linearno, dozno-zavisno nakon primjene doze prema stvarnoj ili idealnoj tjelesnoj masi. Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima između morbidno gojaznih pacijenata i opšte populacije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

Kod životinjskih vrsta koje su korišćene u pretkliničkim ispitivanjima, sugamadeks se brzo uklanja, iako su u kostima i zubima mladih pacova uočeni ostaci sugamadeksa. U pretkliničkim studijama na mladim odraslim i zrelim jedinkama pacova pokazano je da sugamadeks ne utiče štetno na boju zuba ili na kvalitet, strukturu i metabolizam kostiju. Sugamadeks ne utiče na zarastanje frakture i remodelovanje kostiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina 3.7% (za podešavanje pH)

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije .

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim navedenih u tački 6.6.

Fizička inkompatibilnost je zabilježena sa verapamilom, ondansetronom i ranitidinom.

6.3. Rok upotrebe

24 mjeseca.

Nezaštićenu od svjetlosti bočicu upotrijebiti u roku od 5 dana.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati bočicu u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primjenu ili implantaciju lijeka

Axonin, 100 mg/ml, rastvor za injekciju, 2 ml

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I zatvorena sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskim prstenom sa plastičnim "flip-off" zatvaračem u kojoj se nalazi 2 ml rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i uputstvo za pacijenta

Axonin, 100 mg/ml, rastvor za injekciju, 5 ml

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I zatvorena sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskim prstenom sa plastičnim "flip-off" zatvaračem u kojoj se nalazi 5 ml rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i uputstvo za pacijenta.

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

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

Infuziona linija se mora temeljno isprati (npr. 0,9% rastvorom natrijum-hlorida) između primjene lijeka Axonin i drugih lijekova.

Upotreba kod pedijatrijske populacije:

Za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata, lijek Axonin se može razblažiti pomoću rastvora natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9 %) do koncentracije od 10 mg/ml.

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banja Luka
Novakovići b. b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Axonin, 100 mg/ml, rastvor za injekciju, 10 bočica sa 2 ml rastvora za injekciju, u kutiji:

04-07.3-1-6592/21 od 31.03.2023. godine

Axonin, 100 mg/ml, rastvor za injekciju, 10 bočica sa 5 ml rastvora za injekciju, u kutiji:

04-07.3-1-6593/21 od 31.03.2023. godine

Datum revizije teksta: 16.06.2025.