PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sugamadeks Amomed 100 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Sadrži do 9,4 mg/ml natrija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).
Bistra i blago žuta otopina.
pH vrijednost je između 7 i 8, a osmolalnost između 300 i 400 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem u odraslih.

Pedijatrijska populacija: sugamadeks se u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od 17 godina preporučuje samo za rutinsku reverziju blokade izazvane rokuronijem.

4.2 Doziranje i način primjene

Sugamadeks se izdaje na ograničeni recept.

Doziranje

Sugamadeks se smije primjenjivati samo od strane ili pod nadzorom anesteziologa.
Preporučuje se primjena odgovarajuće tehnike neuromuskularnog nadzora za praćenje oporavka neuromuskularne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza sugamadeksa ovisi o dubini neuromuskularne blokade koju je potrebno prekinuti.
Preporučena doza ne ovisi o vrsti primijenjenih anestetika.
Sugamadeks se može koristiti za reverziju različitih stupnjeva neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem:

Odrasli

Rutinska reverzija
Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa ako je, nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem, po tetaničkoj stimulaciji postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC-a (engl. post-tetanic counts, PTC). Medijan vremena potrebnog za povrat omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 3 minute (vidjeti dio 5.1).
Doza od 2 mg/kg sugamadeksa preporučuje se u slučaju da je nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem nastupio spontani oporavak najmanje do one razine na kojoj se ponovno pojavio T_2.
Medijan vremena do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 2 minute (vidjeti dio 5.1).

Uz primjenu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, medijan vremena potrebnog da se omjer T_4/T_1 vrati na vrijednost 0,9 bit će nešto kraći kod neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem, u usporedbi s blokadom izazvanom vekuronijem (vidjeti dio 5.1).

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

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

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

Dodatne informacije za posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se primjena sugamadeksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući bolesnike na dijalizi (klirens kreatinina < 30 ml/min)) (vidjeti dio 4.4).
Ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ne pružaju dostatne podatke o sigurnosti koji bi mogli poduprijeti primjenu sugamadeksa u tih bolesnika (vidjeti i dio 5.1).
Kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 80 ml/min) preporučuju se iste doze kao i za odrasle bolesnike koji nemaju oštećenje funkcije bubrega.

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

Pretili bolesnici
U pretilih se bolesnika, uključujući morbidno pretile bolesnike (indeks tjelesne mase ≥ 40 kg/m^2), doza sugamadeksa treba temeljiti na stvarnoj tjelesnoj težini. Treba se pridržavati istih preporuka za doziranje kao za odrasle bolesnike.

Oštećenje funkcije jetre
Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kada se razmatra primjena sugamadeksa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili kada uz oštećenje funkcije jetre postoji i koagulopatija (vidjeti dio 4.4).
Kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu, jer se sugamadeks uglavnom izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija (od rođenja do dobi od 17 godina)

Sugamadeks se može 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 T_2 preporučuje se doza od 2 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

Trenutna reverzija
Trenutna reverzija nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene
Sugamadeks se primjenjuje intravenski, kao jednokratna bolusna injekcija. Bolusna se injekcija mora dati brzo, u roku od 10 sekundi, u postojeću intravensku liniju (vidjeti dio 6.6). Sugamadeks se u kliničkim ispitivanjima primjenjivao samo u obliku jednokratne bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Nadzor disanja tijekom oporavka od blokade
U bolesnika se obavezno mora primijeniti mehanička ventilacija, sve do odgovarajućeg oporavka spontanog disanja nakon reverzije neuromuskularne blokade. Čak i kad se neuromuskularna funkcija potpuno povrati nakon blokade, postoji mogućnost depresije respiracijske funkcije izazvane drugim lijekovima koji se koriste prije, tijekom i poslije operacije pa bi i dalje mogla postojati potreba za mehaničkom ventilacijom.
Dođe li do ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon ekstubacije, treba osigurati odgovarajuću ventilaciju pluća.

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

Utjecaj na hemostazu
U ispitivanju s dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) za 17 %, a protrombinskog vremena internacionalnog normaliziranog omjera [PV(INR)] za 11 %, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produljenja aPTV-a za 22 % i PV-a (INR) također za 22 %. Sve su te male srednje vrijednosti produljenja aPTV-a i PV-a (INR) bile kratkotrajne (≤ 30 minuta). Na temelju kliničke baze podataka (N = 3519) te posebne studije provedene u 1184 bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu zamjene zbog prijeloma kuka/drugih većih zglobova, sugamadeks primijenjen u dozi od 4 mg/kg samostalno ili u kombinaciji s antikoagulansima nije imao klinički značajan učinak na incidenciju komplikacija krvarenja prije, tijekom i poslije operacije.

U pokusima *in vitro* opažena je farmakodinamička interakcija (produljenje aPTV-a i PV-a) s antagonistima vitamina K, nefrakcioniranim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom. U bolesnika koji primaju rutinsku poslijeoperacijsku antikoagulacijsku profilaksu, ova farmakodinamička interakcija nije klinički značajna. Oprez je

potreban kada se razmatra primjena sugamadeksa u bolesnika koji se liječe antikoagulansima zbog već postojećih ili popratnih bolesti.

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

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

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

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

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

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

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

Ponovna primjena rokuronija ili vekuronija nakon trenutne reverzije (doza do 16 mg/kg sugamadeksa):
U vrlo rijetkim slučajevima kada bi to moglo biti neophodno predlaže se da vremenski razmak bude 24 sata.

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

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

Plitka anestezija
Kada se tijekom kliničkih ispitivanja provela namjerna reverzija neuromuskularne blokade usred anestezije, povremeno su zabilježeni znakovi plitke anestezije (pomicanje, kašljanje, grimase i pokreti sisanja endotrahealne cijevi).
Ako se provede reverzija neuromuskularne blokade, a nastavi se s anestezijom, treba primijeniti dodatne doze anestetika i/ili opioida, sukladno kliničkoj indikaciji.

Značajna bradikardija
U rijetkim slučajevima, opažena je značajna bradikardija unutar nekoliko minuta nakon primjene sugamadeksa za reverziju neuromuskularne blokade. Bradikardija može u nekim slučajevima dovesti

do srčanog zastoja (vidjeti dio 4.8). U bolesnika se moraju pomno pratiti hemodinamske promjene tijekom i nakon reverzije neuromuskularne blokade. Ukoliko se pojavi klinički značajna bradikardija, treba primijeniti terapiju antikolinergičkim lijekovima kao što je atropin.

Oštećenje funkcije jetre
Sugamadeks se ne metabolizira u jetri i ne izlučuje putem jetre; stoga nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez (vidjeti dio 4.2). Ako uz oštećenje funkcije jetre postoji i koagulopatija, vidjeti informacije o učincima na hemostazu.

Primjena u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)
Sugamadeks nije ispitivan u bolesnika koji su primali rokuronij ili vekuronij u jedinicama intenzivnog liječenja.

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

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

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

Natrij
Ovaj lijek sadrži do 9,4 mg natrija po ml, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci prikazani u ovom dijelu temelje se na afinitetu vezivanja sugamadeksa za druge lijekove, nekliničkim pokusima, kliničkim ispitivanjima i simulacijama pomoću modela, uzimajući u obzir farmakodinamički učinak neuromuskularnih blokatora i farmakokinetičku interakciju između neuromuskularnih blokatora i sugamadeksa. Na temelju tih podataka, ne očekuju se klinički značajne farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima, uz sljedeće izuzetke:
Za toremifen i fusidatnu kiselinu ne mogu se isključiti interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom (no, ne očekuju se klinički značajne interakcije zbog vezanja drugih lijekova).
Za hormonske kontraceptive se ne može se isključiti klinički značajna interakcija zbog vezanja drugih lijekova (no, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom).

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

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

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

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

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

Interakcije zbog dugotrajnog djelovanja rokuronija ili vekuronija
Kada se u poslijeoperacijskom periodu primjenjuju lijekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu, potrebno je obratiti posebnu pozornost na mogućnost ponovne pojave neuromuskularne blokade (vidjeti dio 4.4).
Pročitati uputu o lijeku za rokuronij ili vekuronij, u kojima je naveden popis lijekova koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu. U slučaju ponovne pojave neuromuskularne blokade, možda će biti potrebno bolesniku primijeniti mehaničku ventilaciju i ponoviti davanje sugamadeksa (vidjeti dio 4.2).

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

U ispitivanju s dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) za 17 %, a protrombinskog vremena (PV) [INR] za 11 %, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produljenja aPTV-a za 22 % i PV-a (INR) također za 22 %. Sve su te male srednje vrijednosti produljenja aPTV-a i PV-a (INR) bile kratkotrajne (≤ 30 minuta). U ispitivanjima *in vitro* opažena je farmakodinamička interakcija (produljenje aPTV-a i PV-a) s antagonistima vitamina K, nefrakcioniranim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom (vidjeti dio 4.4).

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema poznatog utjecaja lijeka Sugamadeks Amomed na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

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

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava
Sigurnost primjene sugamadeksa ocijenjena je u 3519 pojedinačnih ispitanika kroz objedinjenu bazu podataka o sigurnosti primjene iz faza I-III. Sljedeće nuspojave prijavljene su u placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su ispitanici primali anesteziju i/ili neuromuskularne blokatore (1078 ispitanika primilo je sugamadeks naspram 544 koji su primili placebo):
Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti *[vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000)]*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalosti	Nuspojave (preporučeni pojmovi)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti na lijek (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kašalj
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	komplikacija anestezije na dišnim putevima anesteziološke komplikacije (vidjeti dio 4.4) proceduralna hipotenzija proceduralna komplikacija

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti na lijek

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

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

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

U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet preosjetljivost je zabilježena i za sugamadeks i za kompleks sugamadeksa i rokuronija.

Komplikacija anestezije na dišnim putevima

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

Anesteziološke komplikacije

Anesteziološke komplikacije, koje ukazuju na oporavak neuromuskularne funkcije, uključuju pomicanje udova ili tijela ili kašljanje tijekom postupka anestezije ili same operacije, grimase ili pokrete sisanja endotrahealne cijevi. (vidjeti dio 4.4).

Proceduralna komplikacija

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

Značajna bradikardija

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

Ponovna pojava neuromuskularne blokade

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

Podaci od zdravih dobrovoljaca

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

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

U objedinjenoj bazi podataka iz faze 1, nuspojave koje su se smatrale čestima (≥ 1/100 i < 1/10) ili vrlo čestima (≥ 1/10) i koje su bile učestalije u ispitanika liječenih sugamadeksom nego placebom, uključivale su disgeuziju (10,1 %), glavobolju (6,7 %), mučninu (5,6 %), urtikariju (1,7 %), svrbež (1,7 %), omaglicu (1,6 %), povraćanje (1,2 %) i bol u abdomenu (1,0 %).

Dodatne informacije za posebne populacije

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

Pedijatrijska populacija

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

Morbidno pretili bolesnici

U jednom posebnom kliničkom ispitivanju u morbidno pretilih bolesnika sigurnosni je profil bio općenito sličan profilu u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti tablicu 2).

Bolesnici s teškom sistemskom bolešću

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

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost
Sugamadeks se može primijeniti u nekoliko vremenskih točaka nakon primjene rokuronijevog bromida ili vekuronijevog bromida:

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

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

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

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

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

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

Reverzija neuromuskularne blokade, izazvane rokuronijem pomoću sugamadeksa, uspoređena je s reverzijom neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijem pomoću neostigmina. Pri ponovnoj pojavi T_2 primijenjen je sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 µg/kg.

Sugamadeks je doveo do brže reverzije neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem nego neostigmin kod neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijem:

Tablica 5: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T_2 nakon primjene rokuronija ili cis-atrakurija do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9

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

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

Tablica 6: Vrijeme (u minutama) od primjene rokuronija i sugamadeksa ili sukcinilkolina do povratka T_1 10 %

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

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

Tablica 7: Vrijeme (u minutama) od primjene sugamadeksa 3 minute nakon rokuronija do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednosti 0,9, 0,8 ili 0,7

	Povrat T_4/T_1 na 0,9	Povrat T_4/T_1 na 0,8	Povrat T_4/T_1 na 0,7
N	65	65	65
Medijan (minute)	1,5	1,3	1,1
Raspon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Oštećenje funkcije bubrega
U dva otvorena ispitivanja uspoređena je djelotvornost i sigurnost primjene sugamadeksa u kirurških bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednom je ispitivanju sugamadeks primijenjen nakon blokade izazvane rokuronijem pri PTC-u 1-2 (4 mg/kg; N = 68), a u drugom nakon ponovne pojave T_2 (2 mg/kg; N = 30). Oporavak od blokade trajao je nešto dulje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na bolesnike bez oštećenja funkcije bubrega. U tim ispitivanjima nije prijavljena rezidualna neuromuskularna blokada ni povrat neuromuskularne blokade u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno pretili bolesnici
U ispitivanju 188 bolesnika s dijagnosticiranom morbidnom pretilošću ispitivalo se vrijeme do oporavka iz umjerene ili duboke neuromuskularne blokade inducirane rokuronijem ili vekuronijem. Bolesnici su primili 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, ovisno o stupnju blokade, doziranog prema stvarnoj odnosno idealnoj tjelesnoj težini, i to na nasumičan, dvostruko slijepi način. S obzirom na podatke objedinjene prema dubini neuromuskularne blokade i korištenom neuromuskularnom blokatoru, medijan vremena potrebnog za oporavak do omjera odgovora na niz od 4 stimulacije (engl. *train-of-four*, TOF) ≥ 0.9 bio je statistički značajno kraći ($p < 0,0001$) u bolesnika koji su primili dozu prema stvarnoj tjelesnoj težini (1,8 minuta) u usporedbi s bolesnicima koji su primili dozu prema idealnoj tjelesnoj težini (3,3 minute).

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

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

Od rođenja do dobi od < 2 godine:
U ispitivanju u 145 bolesnika u dobi od rođenja do < 2 godine, ispitivana je sigurnost i djelotvornost sugamadeksa u odnosu na neostigmin kao lijek za reverziju neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem. Vrijeme do oporavka od umjerene neuromuskularne blokade bilo je značajno kraće (p = 0,0002) u bolesnika koji su primili sugamadeks u dozi od 2 mg/kg nego u onih koji su primili neostigmin (medijan: 1,4 minute uz sugamadeks 2 mg/kg odnosno 4,4 minute uz neostigmin; omjer hazarda= 2,40; 95 % CI: 1,37; 4,18). Primjenom sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg postignut je brz oporavak od duboke neuromuskularne blokade, uz medijan od 1,1 minute. Ti su učinci bili dosljedni u svim ispitivanim dobnim skupinama (od rođenja do 27 dana; 28 dana do < 3 mjeseca; 3 mjeseca do < 6 mjeseci i 6 mjeseci do < 2 godine). Vidjeti dio 4.2.

Bolesnici s teškom sistemskom bolešću
Ispitivanje provedeno u 331 bolesnika s ASA stupnjevima III ili IV ispitivalo je incidenciju aritmija nastalih tijekom liječenja (sinus bradikardija, sinus tahikardija ili ostale srčane aritmije) nakon primjene sugamadeksa.
Incidencija aritmija nastalih tijekom liječenja u bolesnika koji su primili sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg ili 16 mg/kg) bila je općenito slična onoj nakon primjene neostigmina (50 µg/kg do maksimalne doze od 5 mg) + glikopirolata (10 µg/kg do maksimalne doze od 1 mg). Profil nuspojava u bolesnika s ASA stupnjevima III i IV općenito je bio sličan onome u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 te stoga nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.8.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Distribucija
Opaženi volumen distribucije sugamadeksa u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 11 do 14 litara u odraslih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (na temelju konvencionalne, nekompartmentalne farmakokinetičke analize). Kako se pokazalo *in vitro* na uzorcima plazme i pune krvi muškaraca, ni slobodni sugamadeks ni kompleks sugamadeksa i rokuronija ne vežu se za proteine u plazmi ni za eritrocite. Sugamadeks iskazuje linearnu kinetiku u rasponu doza od 1 do 16 mg/kg kad se primjenjuje u obliku intravenskog bolusa.

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

Eliminacija
U odraslih anesteziranih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, poluvijek eliminacije ($t_{½}$)

sugamadeksa iznosi približno 2 sata, a procijenjeni klirens iz plazme oko 88 ml/min. Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se > 90 % doze izluči unutar 24 sata. Mokraćom se izluči 96 % doze, pri čemu je udio neizmijenjenog sugamadeksa najmanje 95 %. Manje od 0,02 % doze izlučilo se fecesom ili izdahnutim zrakom. Primjena sugamadeksa u zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanu eliminaciju rokuronija u kompleksu putem bubrega.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i dob
U farmakokinetičkom ispitivanju, u kojem su uspoređivani bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega s onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, razine sugamadeksa u plazmi bile su slične prvi sat nakon doziranja, a zatim su se razine brže snižavale u kontrolnoj skupini. Ukupna izloženost sugamadeksu bila je dulja, što je dovelo do 17 puta veće izloženosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Niske koncentracije sugamadeksa se mogu otkriti tijekom najmanje 48 sati nakon primjene doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.
U drugom ispitivanju, u kojem su uspoređivani ispitanici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega s ispitanicima koji imaju normalnu funkciju bubrega, klirens sugamadeksa progresivno se smanjivao, a $t_{½}$ progresivno produljivao sa smanjenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta viša u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta viša u onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa 7 dana nakon primjene doze u ispitanika s teškim zatajivanjem bubrega nisu se više mogle izmjeriti.

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

Odabrane značajke bolesnika				**Predviđena srednja vrijednost 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 (26)	13	2,2 (23)
40 godina 75 kg	oštećena	blago	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		umjereno	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		teško	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Stariji	normalna		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 godina 75 kg	oštećena	blago	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		umjereno	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		teško	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Adolescenti	normalna		95	71 (27)	10	2,0(23)
15 godina 56 kg	oštećena	blago	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		umjereno	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		teško	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Srednja dječja dob	normalna		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 godina 28 kg	oštećena	blago	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		umjereno	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		teško	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Rana dječja dob	normalna		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 godina 15 kg	oštećena	blago	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		umjereno	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		teško	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Mala djeca	normalna		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 godina 11 kg	oštećena	blago	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		umjereno	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		teško	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)

Odabrane značajke bolesnika				Predviđena srednja vrijednost 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)**
Dojenčad	normalna		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 mjeseci 7,9 kg	oštećena	blago	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		umjereno	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		teško	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Novorođenčad	normalna		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dana 3,8 kg	oštećena	blago	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		umjereno	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		teško	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV(engl. coefficient of variation) = koeficijent varijacije

Spol
Nisu primijećene razlike između spolova.

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina (za podešavanje pH) i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Fizikalna inkompatibilnost prijavljena je s verapamilom, ondanzetronom i ranitidinom.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 48 sati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni se lijek mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i u pravilu ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine u prozirnoj staklenoj bočici tipa I zatvorenoj obloženim čepom od bromobutilne gume zatvorenim narančastom *flip-off* kapicom.
Veličina pakiranja: 10 bočica od 2 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sugamadeks Amomed može se ubrizgati u intravensku liniju postavljene infuzije sa sljedećim intravenskim otopinama: 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida, 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopinom natrijevog klorida i 25 mg/ml (2,5 %) otopinom glukoze, Ringerovom otopinom s laktatom, Ringerovom otopinom te 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijevog klorida.

Između primjene lijeka sugamadeks i drugih lijekova infuzijsku liniju je potrebno odgovarajuće isprati (npr. 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida).

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

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

EU/1/22/1708/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. siječnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA, 10 x 2 ml bočice

1. NAZIV LIJEKA

Sugamadeks Amomed 100 mg/ml otopina za injekciju
sugamadeks

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 100 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeksnatrija).
Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeksnatrija).
200 mg/2 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci: kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
10 bočica
200 mg/2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinite neiskorištenu otopinu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Beč
Austrija

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

EU/1/22/1708/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

[Ispunjava država članica]

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE, 2 ml bočice

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Sugamadeks Amomed 100 mg/ml injekcija
sugamadeks
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg/2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Sugamadeks Amomed 100 mg/ml otopina za injekciju
sugamadeks

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom anesteziologu ili liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti anesteziologa ili drugog liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Sugamadeks Amomed i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Sugamadeks Amomed
3. Kako se primjenjuje Sugamadeks Amomed
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sugamadeks Amomed
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sugamadeks Amomed i za što se koristi

Što je Sugamadeks Amomed
Sugamadeks Amomed sadrži djelatnu tvar sugamadeks. Sugamadeks Amomed se smatra lijekom koji se selektivno veže za mišićne relaksanse jer djeluje samo na određene mišićne relaksanse: rokuronijev bromid ili vekuronijev bromid.

Za što se Sugamadeks Amomed koristi
Tijekom nekih vrsta operacija Vaši mišići moraju biti potpuno opušteni. To kirurgu olakšava izvođenje operacije. Zbog toga u sklopu opće anestezije dobivate lijekove koji opuštaju mišiće. Ti se lijekovi zovu mišićni relaksansi, a neki od njih su rokuronijev bromid i vekuronijev bromid. Budući da ti lijekovi opuštaju i dišne mišiće, trebat će Vam pomoć pri disanju (mehanička ventilacija) tijekom i nakon operacije, sve dok ponovno ne budete mogli sami disati.
Sugamadeks Amomed se koristi za ubrzanje oporavka mišićne funkcije nakon operacije, kako biste ranije mogli ponovno početi samostalno disati. Čini to tako što se u tijelu veže za rokuronijev bromid ili vekuronijev bromid. Može se primijeniti u odraslih osoba kad god se primijeni rokuronijev bromid. Može se primijeniti u novorođenčadi, dojenčadi, male djece, djece i adolescenata (od rođenja do dobi od 17 godina) nakon primjene rokuronijeva bromida.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Sugamadeks Amomed

Ne smijete primiti Sugamadeks Amomed
- ako ste alergični na sugamadeks ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

→ Ako se to odnosi na Vas, obavijestite o tome svog anesteziologa.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom anesteziologu prije nego primite Sugamadeks Amomed
- ako imate ili ste ranije imali bolest bubrega. To je važno, zbog toga što se Sugamadeks Amomed uklanja iz tijela putem bubrega.
- ako imate ili ste ranije imali bolest jetre.
- ako zadržavate tekućinu (edemi).
- ako bolujete od bolesti zbog kojih je povećan rizik od krvarenja (poremećaji zgrušavanja krvi) ili uzimate lijekove antikoagulanse.

Drugi lijekovi i Sugamadeks Amomed

→ Obavijestite svog anesteziologa ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
Sugamadeks Amomed može utjecati na druge lijekove ili drugi lijekovi mogu utjecati na njega.

Neki lijekovi umanjuju djelovanje lijeka Sugamadeks Amomed

→ Osobito je važno da obavijestite anesteziologa ako ste nedavno uzimali:
- toremifen (primjenjuje se u liječenju raka dojke).
- fusidatnu kiselinu (antibiotik).

Sugamadeks Amomed može utjecati na hormonske kontraceptive
- Sugamadeks Amomed može umanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva – uključujući kontracepcijske tablete, vaginalni prsten, implantate ili hormonski intrauterini uložak – jer smanjuje količinu hormona progestagena dobivenu iz kontraceptiva. Količina progestagena koja se izgubi primjenom lijeka Sugamadeks Amomed jednaka je kao da ste propustili uzeti jednu kontracepcijsku tabletu.
  → Ako ste primili Sugamadeks Amomed na dan kad ste uzeli **kontracepcijsku tabletu**, slijedite upute za slučaj propuštanja uzimanja tablete, kako je navedeno u Uputi o lijeku za kontracepcijske tablete.
  → Ako koristite **druge** oblike hormonske kontracepcije (primjerice, vaginalni prsten, implantat ili intrauterini uložak), morate primjenjivati dodatnu nehormonsku kontracepcijsku metodu (kao što je kondom) tijekom sljedećih 7 dana te slijediti savjete navedene u Uputi o lijeku.

Učinci na krvne pretrage
Sugamadeks Amomed općenito ne utječe na rezultate laboratorijskih pretraga. Ipak, može utjecati na rezultate krvnih pretraga na hormon progesteron. Obavijestite svog liječnika ako razine progesterona morate provjeriti isti dan kada uzimate Sugamadeks Amomed.

Trudnoća i dojenje
→ Ako ste trudni ili postoji mogućnost da ste trudni ili ako dojite, obavijestite o tome svog anesteziologa. I dalje možete primiti Sugamadeks Amomed, ali o tome najprije trebate razgovarati s liječnikom.
Nije poznato izlučuje li se sugamadeks u majčino mlijeko. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Sugamadeks Amomed za majku, Vaš anesteziolog pomoći će Vam odlučiti da li da prekinete dojiti ili da se suzdržite od liječenja sugamadeksom.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nema poznatog utjecaja lijeka Sugamadeks Amomed na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Sugamadeks Amomed sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži do 9,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml. To odgovara 0,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje Sugamadeks Amomed

Sugamadeks Amomed će Vam dati anesteziolog ili ćete ga primiti pod nadzorom anesteziologa.

Doza
Anesteziolog će odrediti potrebnu dozu lijeka Sugamadeks Amomed na temelju sljedećih podataka:
- Vaše tjelesne težine
- koliko jako još djeluje lijek koji je mišićni relaksans.

Uobičajena doza je 2 - 4 mg po kilogramu tjelesne težine neovisno o dobi bolesnika. U odraslih se može primijeniti doza od 16 mg/kg ako je neophodan hitan oporavak od učinaka mišićnog relaksansa.

Kako se daje Sugamadeks Amomed
Sugamadeks Amomed će Vam dati anesteziolog. Sugamadeks Amomed se daje jednokratnom injekcijom kroz intravensku liniju.

Ako primite više lijeka Sugamadeks Amomed nego što se preporučuje
Budući da će anesteziolog pomno nadzirati Vaše stanje, mala je vjerojatnost da ćete dobiti previše lijeka Sugamadeks Amomed. Čak i ako se to dogodi, vjerojatno neće izazvati nikakve probleme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom anesteziologu ili drugom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako tijekom anestezije nastupe sljedeće nuspojave, anesteziolog će ih primijetiti i zbrinuti.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- kašalj
- poteškoće s dišnim putevima koje mogu uključivati kašljanje ili pokrete poput onih tijekom buđenja ili prilikom udisanja
- plitka anestezija – možda ćete se početi buditi iz dubokog sna te će Vam trebati dodatna količina anestetika. Ovo može prouzročiti pokrete ili kašljanje na kraju operacije
- komplikacije tijekom zahvata kao što su promjene u brzini otkucaja srca, kašljanje ili pomicanje
- sniženi krvni tlak uslijed operativnog zahvata.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- nedostatak zraka zbog stezanja mišića dišnih puteva (bronhospazam) javio se u bolesnika koji su već ranije imali probleme s plućima
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti na lijek), kao što su osip, crvenilo kože, oticanje jezika i/ili grla, nedostatak zraka, promjene krvnog tlaka ili brzine otkucaja srca, što ponekad dovodi do ozbiljnog pada krvnog tlaka. Teške alergijske reakcije ili reakcije nalik na alergijske mogu biti opasne po život.
  Alergijske reakcije prijavljene su češće u zdravih dobrovoljaca koji su bili pri svijesti.
- ponovna relaksacija mišića nakon operacije

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- jako usporavanje srca i usporavanje srca do srčanog zastoja može se javiti nakon primjene lijeka Sugamadeks Amomed.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti anesteziologa ili drugog liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sugamadeks Amomed

Za čuvanje lijeka pobrinut će se zdravstveni radnici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja, čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C i primijeniti u roku od 24 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sugamadeks Amomed sadrži
- Djelatna tvar je sugamadeks.
  1 ml otopine za injekciju sadrži 100 mg sugamadeksa u obliku sugamadeksnatrija. Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mg sugamadeksa u obliku sugamadeksnatrija.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid.

Kako Sugamadeks Amomed izgleda i sadržaj pakiranja
Sugamadeks Amomed je bistra do blago žuta otopina za injekciju.
Isporučuje se u 10 bočica od 2 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austrija

Proizvođač

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

Lietuva
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

България
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Česká republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Magyarország
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztria)
Tel.: + 43 1 5037244

Danmark
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Malta
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Deutschland
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα
AOP Orphan Φαρμακευτική Ελλάδας ΜΕΠΕ (Ελλάδα)
Τηλ: +30 2107781283

España
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France
AOP Orphan Pharmaceuticals France
Tél: + 33 1 85 74 69 44

Hrvatska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Latvija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

România
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 386 64209900

Slovenská republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH - organizačná zložka
Tel: + 421 902 566 333

Suomi/Finland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Sverige
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

United Kingdom (Northern Ireland)
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:
Za detaljne informacije, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Sugamadeks Amomed.

Terapijske indikacije i doziranje

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem u odraslih.

Pedijatrijska populacija: sugamadeks se u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do dobi od 17 godina preporučuje samo za rutinsku reverziju blokade izazvane rokuronijem.

Sugamadeks se smije primjenjivati samo od strane ili pod nadzorom anesteziologa.
Preporučuje se primjena odgovarajuće tehnike neuromuskularnog nadzora za praćenje oporavka neuromuskularne funkcije (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).

Odrasli

Rutinska reverzija
Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa ako je, nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem, po tetaničkoj stimulaciji postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC-a (engl. post-tetanic counts, PTC). Medijan vremena potrebnog za povrat omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 3 minute (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).
Doza od 2 mg/kg sugamadeksa preporučuje se u slučaju da je nakon blokade izazvane rokuronijem ili vekuronijem nastupio spontani oporavak najmanje do one razine na kojoj se ponovno pojavio T_2. Medijan vremena do povrata omjera T_4/T_1 na vrijednost 0,9 iznosi oko 2 minute (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

Uz primjenu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, medijan vremena potrebnog da se omjer T_4/T_1 vrati na vrijednost 0,9 bit će nešto kraći kod neuromuskularne blokade izazvane rokuronijem, u usporedbi s blokadom izazvanom vekuronijem (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

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

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

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

Pretili bolesnici
U pretilih se bolesnika, uključujući morbidno pretile bolesnike (indeks tjelesne mase ≥ 40 kg/m^2), doza sugamadeksa treba temeljiti na stvarnoj tjelesnoj težini. Treba se pridržavati istih preporuka za doziranje kao za odrasle bolesnike.

Pedijatrijska populacija (od rođenja do dobi od 17 godina)

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

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 T_2 preporučuje se doza od 2 mg/kg (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

Kontraindikacije

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

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Nadzor disanja tijekom oporavka od blokade
U bolesnika se obavezno mora primijeniti mehanička ventilacija, sve do odgovarajućeg oporavka spontanog disanja nakon reverzije neuromuskularne blokade. Čak i kad se neuromuskularna funkcija potpuno povrati nakon blokade, postoji mogućnost depresije respiracijske funkcije izazvane drugim lijekovima koji se koriste prije, tijekom i poslije operacije pa bi i dalje mogla postojati potreba za mehaničkom ventilacijom.
Dođe li do ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon ekstubacije, treba osigurati odgovarajuću ventilaciju pluća.

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

Utjecaj na hemostazu
U ispitivanju s dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrijednošću produljenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) za 17 %, a protrombinskog vremena internacionalnog normaliziranog omjera [PV(INR)] za 11 %, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrijednosti produljenja aPTV-a za 22 % i PV-a (INR) također za 22 %. Sve su te male srednje vrijednosti produljenja aPTV-a i PV-a (INR) bile kratkotrajne (≤ 30 minuta). Na temelju kliničke baze podataka (N = 3519) te posebne studije provedene u 1184 bolesnika koji su podvrgnuti operacijskom zahvatu zamjene zbog prijeloma kuka/drugih većih zglobova, sugamadeks primijenjen u dozi od 4 mg/kg samostalno ili u kombinaciji s antikoagulansima nije imao klinički značajan učinak na incidenciju komplikacija krvarenja prije, tijekom i poslije operacije.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ponovna primjena rokuronija ili vekuronija nakon trenutne reverzije (doza do 16 mg/kg sugamadeksa):
U vrlo rijetkim slučajevima kada bi to moglo biti neophodno predlaže se da vremenski razmak bude 24 sata.

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

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

Plitka anestezija
Kada se tijekom kliničkih ispitivanja provela namjerna reverzija neuromuskularne blokade usred anestezije, povremeno su zabilježeni znakovi plitke anestezije (pomicanje, kašljanje, grimase i pokreti sisanja endotrahealne cijevi).
Ako se provede reverzija neuromuskularne blokade, a nastavi se s anestezijom, treba primijeniti dodatne doze anestetika i/ili opioida, sukladno kliničkoj indikaciji.

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

atropin.

Oštećenje funkcije jetre
Sugamadeks se ne metabolizira u jetri i ne izlučuje putem jetre; stoga nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka). Ako uz oštećenje funkcije jetre postoji i koagulopatija, vidjeti informacije o učincima na hemostazu.

Primjena u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)
Sugamadeks nije ispitivan u bolesnika koji su primali rokuronij ili vekuronij u jedinicama intenzivnog liječenja.

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

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

Reakcije preosjetljivosti na lijek
Liječnici moraju biti pripravni na moguće reakcije preosjetljivosti na lijek (uključujući anafilaktičke reakcije) i poduzeti odgovarajuće mjere opreza (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka).

Natrij
Ovaj lijek sadrži do 9,4 mg natrija po ml, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci prikazani u ovom dijelu temelje se na afinitetu vezivanja sugamadeksa za druge lijekove, nekliničkim pokusima, kliničkim ispitivanjima i simulacijama pomoću modela, uzimajući u obzir farmakodinamički učinak neuromuskularnih blokatora i farmakokinetičku interakciju između neuromuskularnih blokatora i sugamadeksa. Na temelju tih podataka, ne očekuju se klinički značajne farmakodinamičke interakcije s drugim lijekovima, uz sljedeće izuzetke:
Za toremifen i fusidatnu kiselinu ne mogu se isključiti interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom (no, ne očekuju se klinički značajne interakcije zbog vezanja drugih lijekova).
Za hormonske kontraceptive se ne može se isključiti klinički značajna interakcija zbog vezanja drugih lijekova (no, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze s lijekom).

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

Toremifen
Toremifen, koji ima relativno visok afinitet vezivanja za sugamadeks i koji može postići relativno

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

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

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

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

Interakcije zbog dugotrajnog djelovanja rokuronija ili vekuronija
Kada se u poslijeoperacijskom periodu primjenjuju lijekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu, potrebno je obratiti posebnu pozornost na mogućnost ponovne pojave neuromuskularne blokade (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).
Pročitati uputu o lijeku za rokuronij ili vekuronij, u kojima je naveden popis lijekova koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu. U slučaju ponovne pojave neuromuskularne blokade, možda će biti potrebno bolesniku primijeniti mehaničku ventilaciju i ponoviti davanje sugamadeksa (vidjeti dio 4.2).

Plodnost, trudnoća i dojenje

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

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

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

Nuspojave

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

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava
Sigurnost primjene sugamadeksa ocijenjena je u 3519 pojedinačnih ispitanika kroz objedinjenu bazu podataka o sigurnosti primjene iz faza I-III. Sljedeće nuspojave prijavljene su u placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima su ispitanici primali anesteziju i/ili neuromuskularne blokatore (1078 ispitanika primilo je sugamadeks naspram 544 koji su primili placebo):
Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti *[vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000)]*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalosti	Nuspojave (preporučeni pojmovi)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti na lijek (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kašalj
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	komplikacija anestezije na dišnim putevima anesteziološke komplikacije (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka) proceduralna hipotenzija proceduralna komplikacija

Opis odabranih nuspojava
Reakcije preosjetljivosti na lijek
Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, javile su se u nekolicine bolesnika i dobrovoljaca (za podatke o dobrovoljcima, vidjeti „Podaci o zdravim dobrovoljcima" u daljnjem tekstu). U kliničkim ispitivanjima kirurških bolesnika, ove reakcije su prijavljene manje često, a za prijave nakon stavljanja lijeka u promet učestalost nije poznata.
Ove su se reakcije kretale od izoliranih kožnih reakcija do ozbiljnih sistemskih reakcija (tj. anafilaksije, anafilaktičkog šoka) i javile su se u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi sugamadeksu.
Simptomi povezani s tim reakcijama mogu obuhvaćati: navale crvenila, urtikariju, eritematozni osip, (tešku) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrijela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Teške reakcije preosjetljivosti mogu završiti smrću.
U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet preosjetljivost je zabilježena i za sugamadeks i za kompleks sugamadeksa i rokuronija.

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

Anesteziološke komplikacije
Anesteziološke komplikacije, koje ukazuju na oporavak neuromuskularne funkcije, uključuju pomicanje udova ili tijela ili kašljanje tijekom postupka anestezije ili same operacije, grimase ili pokrete sisanja endotrahealne cijevi. (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).

Proceduralna komplikacija
Proceduralne komplikacije uključivale su kašljanje, tahikardiju, badikardiju, pokret i povećanje brzine otkucaja srca.

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

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

Podaci od zdravih dobrovoljaca
Randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjem ispitala se incidencija reakcija preosjetljivosti na lijek u zdravih dobrovoljaca koji su primili do 3 doze placeba (N = 76), sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg (N = 151) ili sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (N = 148). Prijave sumnji na preosjetljivost procijenilo je zaslijepljeno povjerenstvo. Incidencija procijenjene preosjetljivosti iznosila je 1,3 % u skupini koja je primala placebo, 6,6 % u skupini koja je primala sugamadeks u dozi od 4 mg/kg i 9,5 % u skupini koja je primala sugamadeks u dozi od 16 mg/kg. Nije bilo prijava anafilaksije nakon placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabilježen je samo jedan slučaj procijenjene anafilaksije nakon prve doze sugamadeksa od 16 mg/kg (incidencija 0,7 %). Nije bilo dokaza da se učestalost ili težina preosjetljivosti povećava s ponovnim doziranjem sugamadeksa.
U prethodnom ispitivanju sličnog ustroja zabilježena su tri procijenjena slučaja anafilaksije, sva tri nakon primjene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (incidencija 2 %).
U objedinjenoj bazi podataka iz faze 1, nuspojave koje su se smatrale čestima (≥ 1/100 i < 1/10) ili vrlo čestima (≥ 1/10) i koje su bile učestalije u ispitanika liječenih sugamadeksom nego placebom, uključivale su disgeuziju (10,1 %), glavobolju (6,7 %), mučninu (5,6 %), urtikariju (1,7 %), svrbež (1,7 %), omaglicu (1,6 %), povraćanje (1,2 %) i bol u abdomenu (1,0 %).

Dodatne informacije za posebne populacije

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

Pedijatrijska populacija

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

Morbidno pretili bolesnici

U jednom posebnom kliničkom ispitivanju u morbidno pretilih bolesnika sigurnosni je profil bio općenito sličan profilu u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti tablicu 2).

Bolesnici s teškom sistemskom bolešću

U ispitivanju provedenom u bolesnika koji su prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) ocijenjeni kao bolesnici s ASA stupnjevima III ili IV (bolesnici s teškom sistemskom bolešću ili bolesnici s teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život), profil nuspojava u tih bolesnika s ASA stupnjevima III ili IV bio je općenito sličan

onome u odraslih bolesnika u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (vidjeti tablicu 2 i dio 5.1).

Predoziranje

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

Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina (za podešavanje pH) i/ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja i razrjeđivanja, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 48 sati na temperaturi od 2 °C do 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni se lijek mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i u pravilu ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sugamadeks Amomed može se ubrizgati u intravensku liniju postavljene infuzije sa sljedećim intravenskim otopinama: 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida, 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopinom natrijevog klorida i 25 mg/ml (2,5 %) otopinom glukoze, Ringerovom otopinom s laktatom, Ringerovom otopinom te 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijevog klorida.

Između primjene lijeka sugamadeks i drugih lijekova infuzijsku liniju je potrebno odgovarajuće isprati (npr. 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida).

<u>Primjena u pedijatrijskoj populaciji</u>
Za primjenu u pedijatrijskih bolesnika, Sugamadeks Amomed može se razrijediti pomoću 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida do koncentracije od 10 mg/ml (vidjeti dio 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka).