

1. IME ZDRAVILA

Bridion 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 100 mg sugamadeksa v obliki sugamadeks natrija.

2 ml raztopine vsebuje 200 mg sugamadeksa v obliki sugamadeks natrija.

5 ml raztopine vsebuje 500 mg sugamadeksa v obliki sugamadeks natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Pomožne snovi:

En ml vsebuje 9,7 mg natrija (glejte poglavje 4.4).

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina

pH vrednost raztopine je med 7 in 8, osmolalnost pa med 300 in 500 mosm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Za pediatrično populacijo: sugamadeks je pri otrocih in mladostnikih priporočljiv le za rutinsko prekinitev z rokuronijem dosežene živčnomišične blokade.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sugamadeks lahko daje le anesteziist ali se ga daje pod nadzorom anestezista. Priporočamo uporabo ustrezne tehnike za nadzor popuščenja živčnomišične blokade. Kot je v anesteziološki praksi običajno po mišični relaksaciji, priporočamo pooperacijski nadzor bolnika, da boste lahko ugotovili morebitne neugodne učinke, vključno s ponovitvijo živčnomišične blokade (glejte poglavje 4.4). Če v 6 urah po prejemu sugamadeks bolnik parenteralno prejme določena zdravila, ki lahko vstopajo v interakcije z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja z vezavnih mest, je treba bolnika nadzirati, da se ugotovi morebitne znake ponovnega pojava blokade (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

Priporočeni odmerek sugamadeksa ni odvisen od vrste anestezije.

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

Odrasli

Rutinska prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa:

Sugamadeks v odmerku 4,0 mg/kg priporočamo, če je po blokadi živčnomišičnega prenosa z rokuronijem ali vekuronijem izmerjena stopnja mišične relaksacije najmanj 1-2 PTC (post-tetanic counts) po tetanični stimulaciji, priporočamo odmerek sugamadeksa 4,0 mg/kg. Mediana vrednost časa, ki je potreben, da se razmerje T_4/T_1 povrne na 0,9, znaša okoli 3 minute (glejte poglavje 5.1). Sugamadeks v odmerku 2,0 mg/kg priporočamo, če pride do spontanega popuščenja z rokuronijem ali vekuronijem povzročene živčnomišične blokade, pri čemer pride vsaj do ponovnega pojava T_2 .

Mediana vrednost časa, ki je potreben, da se razmerje T_4/T_1 povrne na 0,9, znaša okoli 2 minuti (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi priporočenih odmerkov zdravila za rutinsko prekinitev živčnomišične blokade dosežemo nekoliko krajši čas (mediana vrednost) do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 pri z rokuronijem povzročeni blokadi kot pri z vekuronijem povzročeni živčnomišični blokadi (glejte poglavje 5.1).

Takojšnja odprava z rokuronijem povzročene blokade:

Če je iz kliničnih razlogov potrebna takojšnja prekinitev živčnomišične blokade po uporabi rokuronija, priporočamo uporabo sugamadeksa v odmerku 16,0 mg/kg. Če se sugamadeks v odmerku 16,0 mg/kg uporabi 3 minute po dajanju bolusa rokuronijevega bromida v odmerku 1,2 mg/kg, je pričakovana mediana vrednost časa do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 približno 1,5 minute (glejte poglavje 5.1). Ni podatkov, na podlagi katerih bi lahko priporočili uporabo sugamadeksa za takojšnjo prekinitev z vekuronijem povzročene živčnomišične blokade.

Ponovna uporaba sugamadeksa:

V izjemnih primerih, ko se živčnomišična blokada po operaciji ponovi (glejte poglavje 4.4) po prejemu začetnega odmerka sugamadeksa 2 mg/kg ali 4 mg/kg, priporočamo ponovni odmerek 4 mg/kg sugamadeksa. Po drugem odmerku sugamadeksa je treba bolnika natančno nadzirati in se prepričati, če je mišična kontrakcija zadostna.

Ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po sugamadeksu:

Upoštevajte 24-urni časovni razmik (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina ≥ 30 in < 80 ml/min) so priporočeni odmerki enaki kot za vse odrasle bolnike.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (vključno s tistimi na dializi (CrCl < 30 ml/min)) uporabe sugamadeksa ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Starostniki:

Po dajanju sugamadeksa pri ponovnem pojavu T_2 po blokadi živčnomišičnega prenosa z rokuronijem znaša mediana vrednost časa do povrnitve razmerja T_4/T_1 na 0,9 pri odraslih (starih od 18 do 64 let) 2,2 minuti, pri starostnikih (starih od 65 do 74 let) 2,6 minut in pri zelo starih bolnikih (starih 75 let ali več) 3,6 minut. Čeprav je čas popuščenja živčnomišične blokade pri starostnikih daljši, veljajo zanje enaka priporočila za odmerjanje kot za vse odrasle bolnike (glejte poglavje 4.4).

Debeli bolniki:

Pri debelih bolnikih je odmerek sugamadeksa odvisen od bolnikove dejanske telesne mase. Pri njih je treba upoštevati enaka priporočila kot za vse odrasle bolnike.

Jetrna okvara:

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

Študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso bile opravljene, zato je treba bolnike s hudo jetrno okvaro zdraviti zelo previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija:

Podatkov za pediatrično populacijo je malo (samo ena študija za prekinitev z rokuronijem povzročene blokade pri ponovnem pojavu T_2).

Otroci in mladostniki:

Za **rutinsko** prekinitev z rokuronijem povzročene živčnomišične blokade pri ponovnem pojavu T_2 pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let) priporočamo sugamadeks v odmerku 2 mg/kg. Drugih

primerov rutinske prekinitve živčnomišične blokade niso proučevali, zato v njih uporabe zdravila ne priporočamo, dokler ne bo na voljo več podatkov.

Takojšnje prekinitve blokade pri otrocih in mladostnikih niso proučevali in zato uporabe zdravila ne priporočamo, dokler ne bo na voljo več podatkov.

Za povečanje natančnosti odmerjanja pri pediatričnih bolnikih se zdravilo Bridion 100 mg/ml lahko redčie na 10 mg/ml (glejte poglavje 6.6).

Donošeni novorojenčki in dojenčki:

Izkušenj z uporabo sugamadeksa pri dojenčkih (starih od 30 dni do 2 leti) je malo, pri donošenih novorojenčkih (starih manj kot 30 dni) pa njegove uporabe niso proučevali. Uporabe sugamadeksa pri donošenih novorojenčkih in pri dojenčkih torej ne priporočamo, dokler ne bo na voljo več podatkov.

Način uporabe

Sugamadeks je treba uporabljati intravensko v obliki enkratne bolusne injekcije. Bolusno injekcijo je treba dati hitro, v 10 sekundah, neposredno bodisi v veno ali v že nastavljeno intravensko linijo (glejte poglavje 6.6). V kliničnih preskušanjih so sugamadeks uporabljali samo v obliki enkratnih bolusnih injekcij.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nadzor dihanja med popuščanjem živčnomišične blokade:

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

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

Ponoven pojav živčnomišične blokade:

V kliničnih preskušanjih so o ponovitvi blokade poročali predvsem v primerih, ko so bili (v študijah za ugotavljanje odmerka) uporabljeni suboptimalni odmerki. Da bi preprečili ponovitev živčnomišične blokade, je treba uporabiti priporočene odmerke za rutinsko ali takojšnjo prekinitve blokade (glejte poglavje 4.2).

Vpliv na hemostazo:

V študiji pri prostovoljcih je uporaba sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg podaljšala aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT) in protrombinski čas (PT) za 17-22%. Vendar je bilo to rahlo podaljšanje v vseh primerih kratkotrajno (< 30 minut). Po podatkih iz klinične podatkovne baze (n=1.738) ni bilo pri uporabi sugamadeksa samega ali v kombinaciji z antikoagulanti nobenega klinično pomembnega učinka na incidenco perioperativnih ali postoperativnih hemoragičnih zapletov.

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

Povečanega tveganja za krvavitve ni mogoče izključiti pri bolnikih:

- ki imajo dedno pomanjkanje od vitamina K odvisnih faktorjev strjevanja krvi;
- ki že imajo koagulopatijo;
- ki jemljejo kumarinske derivate in imajo pri tem vrednost INR nad 3,5;

- ki jemljejo antikoagulate in prejmejo sugamadeks v odmerku 16 mg/kg. Če obstaja medicinska potreba po dajanju sugamadeksa tem bolnikom, mora anesteziolog presoditi, ali koristi njegove uporabe odtehtajo morebitno tveganje za hemoragične zaplete, ob upoštevanju bolnikove anamneze o krvavitvah in vrste načrtovanega kirurškega posega. Če tem bolnikom predpišete sugamadeks, je priporočljivo spremljanje hemostaze in parametrov koagulacije.

Časovni presledek pred ponovno uporabo mišičnih relaksantov po predhodni prekinitvi blokade s pomočjo sugamadeksa:

Če je potrebna ponovna uporaba rokuronija ali vekuronija po že izvedeni odpravi živčnomišične blokade s sugamadeksom, priporočamo, da to storite po časovnem presledku 24 ur.

Če se izkaže, da je pri bolniku potrebna ponovna živčnomišična blokada, še preden mine celoten priporočeni časovni presledek, je treba uporabiti **nesteroidni mišični relaksant**.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bilo izločanje sugamadeksa ali kompleksa sugamadeks-rokuronij upočasnjeno, vendar pri njih ni bilo nobenih znakov ponovnega pojava živčnomišične blokade. Podatki dobljeni pri manjšem številu bolnikov z ledvično okvaro na dializi kažejo na nedosledno zmanjšanje plazemskih koncentracij sugamadeksa po hemodializi. Uporaba sugamadeksa pri bolnikih s hudo ledvično okvaro torej ni priporočljiva.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi podaljšanega učinka rokuronija ali vekuronija:

Pri uporabi zdravil, ki okrepijo živčnomišično blokado, v pooperativnem obdobju morate biti posebej pozorni na možnost ponovnega pojava blokade. Seznam zdravil, ki okrepijo živčnomišično blokado, je podan v navodilu za uporabo rokuronija ali vekuronija. V primeru ponovnega nastopa blokade bo bolnik lahko potreboval umetno predihavanje in ponovno uporabo sugamadeksa (glejte poglavje 4.2).

Morebitne interakcije:

- Interakcije zaradi vezave drugih zdravil:
Pri uporabi sugamadeksa se lahko zmanjša učinkovitost določenih zdravil zaradi znižanja koncentracije njihove proste (nevezane) frakcije v plazmi (glejte poglavje 4.5, hormonski kontraceptivi).
Če opazite tak primer, svetujemo, da bolniku po potrebi zdravilo date ponovno, mu date katero drugo terapevtsko enakovredno zdravilo (najbolje iz druge skupine) in/ali uvedete ustrezne nefarmakološke ukrepe, odvisno od primera.
- Interakcije zaradi izpodrivanja zdravila:
Pri dajanju nekaterih zdravil po sugamadeksu bi lahko ta teoretično izrinila rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom in bi spet prišlo do blokade živčnomišičnega prenosa. Če se to zgodi, morate bolnika priključiti na umetno predihavanje. V primeru, da bolnik prejema takšno zdravilo po infuziji, je treba dajanje tega zdravila prekiniti. V primerih, kjer lahko pričakujete morebitne interakcije zaradi izpodrivanja zdravila, je treba bolnike natančno opazovati, ali imajo po parenteralni uporabi drugega zdravila v roku 6 ur po uporabi sugamadeksa znake ponovnega nastopa živčnomišične blokade (do približno 15 minut).
Interakcije zaradi izrivanja pa lahko trenutno pričakujemo le pri nekaj zdravilih (pri toremifenu in fusidni kislini, glejte poglavje 4.5).

Plitva anestezija:

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

Jetrna okvara:

Sugamadeks se ne presnavlja v jetrih in se ne izloča z jetri, zato niso bile opravljene študije pri bolnikih z jetrno okvaro. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba zdravitizelo previdno.

Uporaba na oddelkih za intenzivno nego:

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

Prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa po uporabi drugih mišičnih relaksantov in ne rokuronija ali vekuronija:

Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, povzročene z **nesteroidnimi** mišičnimi relaksanti, kot so spojine sukcinilholina ali benzilizokinolina.

Sugamadeksa ne smete uporabljati za prekinitev blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene z drugimi **steroidnimi** mišičnimi relaksanti in ne rokuronijem ali vekuronijem, ker ni podatkov o varnosti in učinkovitosti v teh primerih. Sicer je na voljo malo podatkov o prekinitvi blokade živčnomišičnega prenosa, dosežene s pankuronijem, vendar svetujemo, da v tem primeru ne uporabite sugamadeksa.

Upočasnjeno popuščenje blokade:

Stanja, ki so povezana s podaljšanjem cirkulacijskega časa, kot so bolezni srca in ožilja, starost (za čas popuščenja živčnomišične blokade pri starostnikih glejte poglavje 4.2) ali edematozna stanja, so lahko povezana z upočasnjenim popuščenjem blokade.

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo:

Zdravnik mora biti pripravljen na možnost pojava preobčutljivostnih reakcij na zdravilo (vključno z anafilaktičnimi reakcijami) in mora uvesti potrebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.8).

Bolniki na dieti z nadzorovano količino natrija:

En ml raztopine vsebuje 9,7 mg natrija. Če zdravilo vsebuje 23 mg natrija na odmerek, se smatra, da je »brez natrija«. Če morate bolniku dati več kot 2,4 ml raztopine, je treba to upoštevati predvsem pri bolnikih na dieti z nadzorovano količino natrija.

Podaljšanje intervala QTc:

Dve preskušnji za ugotavljanje intervala QTc (N=146), ki sta bili obe opravljeni pri prostovoljcih pri zavesti, sta pokazali, da uporaba samega sugamadeksa oziroma uporaba sugamadeksa v kombinaciji z rokuronijem ali vekuronijem ni povezana s podaljšanjem intervala QTc. V obeh študijah so bile zgornje mejne vrednosti enostranskega 95% intervala zaupanja za razlike v QTc v primerjavi s placebom pod mejo 10 ms za vsako od 12 do 13 ovrednotenih časovnih točk.

V kliničnem programu so poročali o nekaj primerih podaljšanja QTc (QTc > 500 msec ali povečanje QTc > 60 msec) v tistih kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki prejeli sugamadeks v kombinaciji s sevofluranom ali propofolom. Med anestezijo se uporablja več zdravil, ki lahko podaljšajo interval QTc (npr. sevofluran). Upoštevati je treba tudi rutinske previdnostne ukrepe za zdravljenje aritmij.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Pri toremifenu in fusidni kislini ni mogoče izključiti možnosti izpodrivanja zdravila iz kompleksa (ni pa pričakovati klinično pomembnih interakcij vezave drugih zdravil).

Pri hormonskih kontraceptivih ni mogoče izključiti klinično pomembnih interakcij zaradi vezave drugih zdravil (ni pa pričakovati interakcij zaradi izpodrivanja zdravila iz kompleksa).

Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost sugamadeksa (glejte tudi poglavje 4.4):

Toremifen:

Pri uporabi toremifena, ki ima sorazmerno veliko afinitetno konstanto in sorazmerno visoke plazemske koncentracije, bi lahko prišlo do delnega izpodrivanja vekuronija ali rokuronija iz kompleksa s sugamadeksom. Povrnitev razmerja T_4/T_1 na 0,9 bo lahko torej zakasnjena pri bolnikih, ki bodo na dan operacije prejeli tudi toremifen.

Intravenska uporaba fusidne kisline:

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

Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost drugih zdravil (glejte tudi poglavje 4.4):

Hormonski kontraceptivi:

Napovedali so, da interakcije med sugamadeksom v odmerku 4 mg/kg in progestogenom vodijo do zmanjšane izpostavljenosti progestogenu (34% vrednosti AUC), kar je podobno zmanjšanju v primerih, ko bolnica vzame svoj dnevni odmerek peroralnega kontraceptiva 12 ur prepozno, kar povzroči zmanjšanje učinkovitosti. Pri estrogenskih kontraceptivih naj bi bil ta učinek manjši. Uporaba bolusnega odmerka sugamadeksa torej šteje za enakovredno enemu izpuščenemu dnevnomu odmerku **peroralnega** kontracepcijskega steroida (kombiniranega ali izključno progesteronskega). Če bolnica dobi sugamadeks na isti dan, kot je vzela peroralni kontraceptiv, naj upošteva navodila za ravnanje v primeru izpuščenega odmerka v navodilu za uporabo peroralnega kontraceptiva. Če pa uporablja druga hormonska kontracepcijska sredstva, ki se **ne** jemljejo **peroralno**, mora v naslednjih 7 dnevih uporabljati še dodatno, nehormonsko kontracepcijsko metodo in upoštevati navodila za uporabo kontraceptiva.

Motnje laboratorijskih preiskav:

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

V študiji pri prostovoljcih je uporaba sugamadeksa v odmerkih po 4 mg/kg in 16 mg/kg podaljšala aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTT) in protrombinski čas (PT) za 17-22%. Vendar je bilo to rahlo podaljšanje v vseh primerih kratkotrajno (< 30 minut).

V poskusih *in vitro* so opazili farmakodinamično interakcijo (podaljšanje vrednosti aPTT in PT) pri uporabi antagonistov vitamina K, nefrakcioniranega heparina, heparinoidov z nizko molekularno maso, rivaroksabana in dabigatrana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študij o medsebojnem delovanju zdravil niso izvedli. Zgoraj omenjene interakcije pri odraslih bolnikih in opozorila iz poglavja 4.4 morate torej upoštevati tudi pri pediatričnih bolnikih.

4.6 Nosečnost in dojenje

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

Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je potrebna previdnost.

Ni znano, ali se sugamadeks izloča v materino mleko pri človeku, študije pri živalih pa so potrdile izločanje zdravila v mleko samic. Peroralna absorpcija ciklodekstrinov je na splošno majhna, zato ni pričakovati nobenih učinkov na dojenčka po dajanju enkratnega odmerka zdravila doječim materam. Sugamadeks se lahko uporablja pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Varnost sugamadeksa so ovrednotili na podlagi integrirane podatkovne baze o varnosti zdravila, ki vsebuje podatke od približno 1.700 bolnikov in 120 prostovoljcev. Najpogosteje so poročali o neželenem učinku disgeviziji (kovinski ali grenek okus v ustih), predvsem po uporabi sugamadeksa v odmerku 32 mg/kg ali več.

Organski sistem	Incidenca učinkov	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	preobčutljivostne reakcije na zdravilo (glejte poglavje 4.4)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	zapleti med anestezijo (glejte poglavje 4.4)
	občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	neželena budnost med anestezijo
Bolezni živčevja	zelo pogosti ($\geq 1/10$) pri prostovoljcih	disgevizija

Preobčutljivostne reakcije na zdravilo:

Pri nekaterih bolnikih in prostovoljcih so se pojavile preobčutljivostne reakcije. V kliničnih preskušanjih so o teh reakcijah poročali občasno, v okviru postmarketinških izkušenj pa je njihova pogostnost neznana. Reakcije so se razlikovale od posameznih primerov kožnih reakcij do resnih sistemskih reakcij (t.j. anafilaksija, anafilaktični šok) in so se pojavile tudi pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli sugamadeksa.

Simptomi, povezani s temi reakcijami, so lahko: zardevanje, urtikarija, eritematozni izpuščaj, (huda) hipotenzija, tahikardija ter otekanje jezika in žrela.

Zapleti pri anesteziji:

Med zaplete pri anesteziji, ki kažejo na povrnitev živčnomišičnega delovanja, sodijo gibanje udov ali telesa in kašelj med anestezijo ali med kirurškim posegom ter grimase ali sesanje dihalne cevke (glejte poglavje 4.4, Plitva anestezija).

Budnost med anestezijo:

Pri bolnikih, zdravljenih s sugamadeksom, so poročali o nekaj primerih budnosti med anestezijo, vendar povezava tega pojava z uporabo sugamadeksa ni gotova.

Ponovitev blokade:

V podatkovni bazi, ki vključuje združene podatke iz s placebom nadzorovanih študij I.-III. faze, je incidenca ponovnega pojava blokade, merjene s pomočjo nadziranja živčnomišičnega delovanja, znašala 2% po uporabi sugamadeksa in 0% v skupini, ki je prejela placebo. Praktično vsi ti primeri pa izvirajo iz študij za ugotavljanje odmerka, v katerih so uporabili suboptimalne odmerke (manj kot 2 mg/kg) (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pljučni bolniki:

V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo o pljučnih zapletih so pri dveh bolnikih poročali o bronhospazmu kot o mogoče z zdravilom povezanem neželenem učinku, za katerega ni bilo mogoče popolnoma izključiti njegove vzročne povezave s prejemom zdravila. Kot pri vseh bolnikih z anamnezo o pljučnih zapletih se mora tudi tu zdravnik zavedati možnosti za pojav bronhospazma.

Pediatrična populacija

Podatki iz podatkovne baze z majhnim številom podatkov kažejo, da je profil varnosti sugamadeksa pri pediatričnih bolnikih (do odmerka 4 mg/kg) podoben kot pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so poročali o enem primeru nenamernega prevelikega odmerjanja sugamadeksa z odmerkom 40 mg/kg, v katerem bolnik ni imel nikakršnih pomembnih neželenih učinkov. V študiji prenašanja zdravila pri ljudeh so sugamadeks dajali v odmerkih do 96 mg/kg in niso poročali o nikakršnih od odmerka odvisnih neželenih učinkih ali resnih neželenih učinkih.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila, Oznaka ATC: V03AB35

Mehanizem delovanja:

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

Farmakodinamični učinki:

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

Klinična učinkovitost in varnost:

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

Rutinska prekinitve živčnomišične blokade – globoka živčnomišična blokada:

V ključni študiji uporabe zdravila so bolnike naključno razvrstili bodisi v skupino, ki je prejela rokuronij, ali pa v skupino, ki je prejela vekuronij. Po dajanju zadnjega odmerka rokuronija ali vekuronija pri odčitku 1-2 PTC so bolnikom dali 4 mg/kg sugamadeksa ali 70 mcg/kg neostigmina, glede na naključno razporeditev v skupino. Čas od začetka dajanja sugamadeksa ali neostigmina bolniku do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9 je znašal:

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

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

Rutinska odprava živčnomišične blokade - zmerna živčnomišična blokada:

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

vekuronija so pri ponovnem pojavu T_2 bolnikom dali bodisi 2,0 mg/kg sugamadeksa ali pa 50 mcg/kg neostigmina, glede na naključno razporeditev v skupino. Čas od začetka dajanja sugamadeksa oziroma neostigmina bolniku do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9 je znašal:

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

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

Odpravo živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, s pomočjo sugamadeksa so primerjali z odpravo živčnomišične blokade, povzročene s cisatrakurijem, s pomočjo neostigmina. Ob ponovnem pojavu T_2 so bolnikom dali sugamadeks v odmerku 2 mg/kg ali neostigmin v odmerku 50 mcg/kg. S sugamadeksom so dosegli hitrejšo prekinitvev živčnomišične blokade, povzročene z rokuronijem, kot z neostigminom pri prekinitvi s cisatrakurijem povzročene živčnomišične blokade:

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

Mišični relaksant	Shema zdravljenja	
	rokuronij in sugamadeks (2 mg/kg)	cisatrakurij in neostigmin (50 mcg/kg)
N	34	39
Mediana vrednost (min)	1,9	7,2
Razpon	0,7-6,4	4,2-28,2

Za takojšnjo odpravo živčnomišične blokade:

Čas do prekinitve živčnomišične blokade, sprožene s sukcinilholinom (1 mg/kg), so primerjali s časom, ki je potreben, da sugamadeks (v odmerku 16 mg/kg, ki so ga dali čez 3 minute) odpravi živčnomišično blokado, sproženo z rokuronijem (v odmerku 1,2 mg/kg).

Čas (v minutah) od dajanja rokuronija in sugamadeksa ali sukcinilholina do povrnitve T_1 na 10%

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

V združeni analizi so dobili naslednje vrednosti časa, ki je bil potreben za prekinitvev živčnomišične blokade, sprožene z 1,2 mg/kg rokuronijevega bromida, s pomočjo 16 mg/kg sugamadeksa:

Čas (v minutah) od dajanja sugamadeksa 3 minute za rokuronijem do povrnitve razmerja T_4/T_1 na vrednost 0,9, 0,8 ali 0,7

	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,9	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,8	Povrnitev vrednosti T_4/T_1 na 0,7
N	65	65	65
Mediana	1,5	1,3	1,1

vrednost (min)			
Razpon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri sugamadeksa so bili izračunani iz skupnega seštevka koncentracij sugamadeksa, ki je bil vezan v obliki kompleksov ali nevezan. Za farmakokinetična parametra, kakršna sta očistek in porazdelitveni volumen, se predpostavili, da sta pri preiskovancih v anesteziji enaka pri nevezanem sugamadeksu in sugamadeksu, vezanem v obliki kompleksov.

Porazdelitev:

Porazdelitveni volumen sugamadeksa v stanju dinamičnega ravnovesja znaša približno 11 do 14 litrov. In vitro poskusi z uporabo moške plazme in polne krvi so pokazali, da se niti sugamadeks niti kompleks sugamadeksa in rokuronija ne vežeta na plazemske proteine ali na eritrocite. Pri dajanju v obliki intravenskega bolusnega odmerka ima sugamadeks linearno kinetiko v razponu odmerkov od 1 do 16 mg/kg.

Presnova:

V predkliničnih in kliničnih študijah niso opazili nobenih presnovkov sugamadeksa. Med načini izločanja zdravila pa so opazili le ledvično izločanje v nespremenjeni obliki.

Izločanje:

Razpolovna doba izločanja ($t_{1/2}$) sugamadeksa pri odraslih je 1,8 ure, njegov očistek iz plazme pa je ocenjen na 88 ml/min. Študija masnega ravnotežja je pokazala, da se > 90 % odmerka zdravila izloči v 24 urah. 96 % odmerka se izloči s sečem, od tega najmanj 95 % v nespremenjeni obliki. Izločanje zdravila z blatom ali izdihanim zrakom je znašalo manj kot 0,02 % odmerka. Pri dajanju sugamadeksa zdravim prostovoljcem se je povečalo ledvično izločanje rokuronija v obliki kompleksa.

Posebne skupine bolnikov:

Starostniki in ledvična okvara:

Farmakokinetični parametri na podlagi farmakokinetičnih modelov za značilne starostnike in/ali bolnike z ledvično okvaro so podani v spodnji preglednici:

Značilen preiskovanec (telesna masa 75 kg)		Očistek (ml/min)	Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (l)	Razpolovna doba izločanja (h)
Odrasli (40 let)	Normalen očistek kreatinina (CrCL): 100 ml/min	88 (25,0%)	11,4 (22,9%)	1,8 (32,9%)
Odrasli (40 let)	Blaga ledvična okvara, CrCL: 50 ml/min	71 (23,6%)	11,4 (23,0%)	2,2 (33,3%)
Odrasli (40 let)	Zmerna ledvična okvara, CrCL: 30 ml/min	28 (24,4%)	11,4 (23,5%)	5,2 (32,9%)
Starostniki (75 let)	Normalen CrCL: 80 ml/min	80 (24,0%)	13,5 (24,4%)	2,4 (34,9%)
Starostniki (75 let)	Blaga ledvična okvara, CrCL: 50 ml/min	72 (24,5%)	13,2 (24,2%)	2,6 (34,6%)

Starostniki (75 let)	Zmerna ledvična okvara, CrCL: 30 ml/min	28 (24,7%)	13,4 (23,8%)	6,1 (36,5%)
-------------------------	---	------------	--------------	-------------

Podane so srednje vrednosti in koeficienti variabilnosti farmakokinetičnih parametrov CV (%).

Pediatrični bolniki:

Farmakokinetiko zdravila pri pediatričnih bolnikih (n=51), starih od 0 do 17 let, so ovrednotili s pomočjo analize populacijske farmakokinetike (PK). Pri bolnikih, mlajših od 18 let, sta porazdelitveni volumen in očistek naraščala s starostjo. Variabilnost plazemskih koncentracij sugamadeksa pri pediatričnih bolnikih je podobna njihovi variabilnosti pri odraslih bolnikih. Farmakokinetični parametri (PK) dveh značilnih skupin pediatričnih bolnikov so povzeti v nadaljevanju:

Farmakokinetični parametri (PK) sugamadeksa pri značilnih skupinah pediatričnih bolnikov		
Farmakokinetični parameter (PK)	Otrok (starost 8 let)	Mladostnik (starost 15 let)
Razpolovna doba izločanja (h)	0,9	1,7
Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (l)	3,1	9,1
Očistek (ml/min)	41	71

Spol:

Niso opazili nobenih razlik med spoloma.

Rasa:

V študiji pri zdravih Japoncih in belcih niso opazili nikakršnih klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih zdravila. Maloštevni podatki ne kažejo razlik v farmakokinetičnih parametrih pri ameriških črncih oziroma Američanih afriškega izvora.

Telesna masa:

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Sugamadeks se hitro izloča iz večine organov, vendar so pri podganah opazili določeno nalaganje te spojine v kosteh in zobeh. Spojina se najverjetneje reverzibilno veže na hidroksiapatit, ki je anorganski matriks v omenjenih tkivih. Predklinične študije, opravljene na mladih odraslih podganah in na zrelih podganah, so pokazale, da nalaganje te spojine v kosteh in zobeh ne vpliva negativno na barvo zob ter na kakovost, strukturo, premeno in razvoj kosti. Pri mladih podganah pa so po večkratnem odmerjanju zdravila opazili belkasto obarvanje sekalcev in motnje tvorbe emajla, vendar se je to zgodilo pri izpostavljenostih, ki so ustrezale 48- do 480-kratniku klinične izpostavljenosti zdravilu pri odmerku 4 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina 3,7 % in ali natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Dokazano je bilo, da je zdravilo po prvem odprtju in po redčenju kemično in fizikalno stabilno med uporabo 48 ur pri temperaturi med 2 °C in 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren sam uporabnik, in naj čas normalno ne bi presegel 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viale za enkratno uporabo iz stekla tipa I, zaprte s sivim zamaškom iz klorobutilne gume in zgubano aluminijasto zaporko z odmično ploščico.

Gumijasti zamašek na viali ne vsebuje lateksa.

Velikosti pakiranja: 10 vial po 2 ml ali 10 vial po 5 ml.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če zdravilo Bridion dajete skozi isto infuzijsko linijo kot druga zdravila, je pomembno, da linijo med dajanjem zdravila Bridion in dajanjem zdravil, za katera so dokazali nezdržljivost z njim ali za katera ni bila dokazana združljivost, zadostno sperete (npr. z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml)).

Sugamadeks se lahko injicira v intravensko linijo tekoče infuzije z naslednjimi intravenskimi raztopinami: raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %), raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) in raztopino glukoze 25 mg/ml (2,5 %), raztopino Ringerjevega laktata, Ringerjevo raztopino ter raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Za pediatrične bolnike lahko zdravilo Bridion redčimo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) do koncentracije 10 mg/ml (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nizozemska

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

EU/1/08/446/001

EU/1/08/446/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

25. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.11.2010

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>