SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Sugamadeks Kalceks, 100 mg/mL, rastvor za injekciju
INN: sugamadeks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sugamadeks Kalceks 100 mg/mL, 10 x 2 mL
Jedna bočica od 2 mL sadrži 200 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeks-natrijuma).
Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 100 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeks-natrijuma).

Sugamadeks Kalceks 100 mg/mL, 10 x 5 mL
Jedna bočica od 5 mL sadrži 500 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeks-natrijuma).
Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 100 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeks-natrijuma).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži do 9,7 mg natrijuma (videti odeljak 4.4).
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistar i bezbojan do blago žut rastvor bez vidljivih čestica.
pH vrednost rastvora je između 7 i 8, a osmolalnost između 300 i 500 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom kod odraslih.

Pedijatrijska populacija: sugamadeks se preporučuje samo za rutinsku reverziju blokade izazvane rokuronijumom kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 17 godina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Sugamadeks se sme primenjivati samo pod nadzorom ili od strane anesteziologa.
Preporučuje se primena odgovarajuće metode neuromuskularnog nadzora kako bi se pratio oporavak od neuromuskularne blokade (videti odeljak 4.4).
Preporučena doza sugamadeksa zavisi od nivoa neuromuskularne blokade koju je potrebno prekinuti.
Preporučena doza ne zavisi od vrste primenjenih anestetika.

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

Odrasli

Rutinska reverzija:

Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa ako je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC (engl. *posttetanic counts,* PTC) po tetaničkoj stimulaciji. Medijana vremena do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 iznosi oko 3 minuta (videti odeljak 5.1).

Doza od 2 mg/kg sugamadeksa se preporučuje u slučaju kada je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom nastupio spontani oporavak do najmanje onog nivoa pri kome se ponovo javlja T_2. Medijana vremena do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 iznosi oko 2 minuta (videti odeljak 5.1).

Uz primenu preporučenih doza za rutinsku reverziju blokade, medijana vremena do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 biće nešto kraća nakon neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom nego nakon neuromuskularne blokade izazvane vekuronijumom (videti odeljak 5.1).

Neposredna reverzija blokade izazvane rokuronijumom:
U slučaju da je iz kliničkih razloga potrebno sprovesti reverziju odmah nakon primene rokuronijuma, preporučuje se doza od 16 mg/kg sugamadeksa. Kad se doza od 16 mg/kg sugamadeksa primeni 3 minuta nakon bolus doze od 1,2 mg/kg rokuronijum-bromida, može se očekivati da će medijana vremena povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 nastupiti za oko 1,5 minuta (videti odeljak 5.1).

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

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

Ponovna primena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon sugamadeksa:
Za informacije o vremenskom razmaku od reverzije blokade sugamadeksom do ponovne primene rokuronijuma ili vekuronijuma, videti odeljak 4.4.

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega:
Ne preporučuje se primena sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući pacijente kod kojih se zahteva dijaliza (klirens kreatinina < 30 mL/min)) (videti odeljak 4.4).
Ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ne pružaju dovoljno podataka o bezbednosti koji bi podržali primenu sugamadeksa kod tih pacijenata (videti i odeljak 5.1).
Kod blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 i < 80 mL/min) preporučuju se iste doze kao i za odrasle pacijente koji nemaju oštećenje funkcije bubrega.

Stariji pacijenti:
Nakon primene sugamadeksa pri ponovnoj pojavi T_2 posle blokade izazvane rokuronijumom, medijana vremena do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 iznosila je 2,2 minuta kod odraslih osoba (starosti 18-64 godina), 2,6 minuta kod starijih osoba (starosti 65-74 godine) i 3,6 minuta kod još starijih osoba (starosti 75 i više godina). Iako kod starijih osoba oporavak može biti sporiji, potrebno je pridržavati se istih preporuka o doziranju kao i kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa prekomernom telesnom masom:
Kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom, uključujući i morbidno gojazne pacijente (indeks telesne mase ≥ 40 kg/m^2), doza sugamadeksa bi trebalo da bude zasnovana na stvarnoj telesnoj masi. Potrebno je pridržavati se preporuka o doziranju kod odraslih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre:
Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kada se razmatra

upotreba sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili kada je oštećenje funkcije jetre udruženo sa koagulopatijom (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje doze s obzirom na to da se sugamadeks uglavnom izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija (od rođenja do 17 godina)
Lek Sugamadeks Kalceks, 100 mg/mL, može da se razblaži do koncentracije 10 mg/mL kako bi se poboljšala preciznost doziranja u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 6.6).

Rutinska reverzija:
Preporučuje se doza od 4 mg/kg sugamadeksa za reverziju blokade izazvane rokuronijumom ako je postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC-a. Za reverziju blokade izazvane rokuronijumom prilikom ponovne pojave T_2 preporučena doza iznosi 2 mg/kg sugamadeksa (videti odeljak 5.1).

Neposredna reverzija:
Neposredna reverzija nije ispitana u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene
Sugamadeks se primenjuje intravenski kao jednokratna bolus injekcija. Bolus injekcija se mora dati brzo, u roku od 10 sekundi, u postojeću intravensku liniju (videti odeljak 6.6).
Sugamadeks se do sada u kliničkim ispitivanjima primenjivao samo u obliku jednokratne bolus injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

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

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:
U kliničkim istraživanjima u kojima su ispitanici primili rokuronijum ili vekuronijum, a gde je sugamadeks primenjivan u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade, primećena je ponovna pojava neuromuskularne blokade sa učestalošću od 0,20% na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza. Ne preporučuje se primena doza nižih od preporučene jer može dovesti do povećanog rizika od ponovne pojave neuromuskularne blokade nakon inicijalne reverzije (videti odeljke 4.2 i 4.8).

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

uticaj na učestalost komplikacija perioperativnih ili postoperativnih krvarenja.

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

Povećan rizik od krvarenja ne može se isključiti kod pacijenata:
- sa naslednom deficijencijom faktora zgrušavanja krvi zavisnih od vitamina K;
- sa već postojećim koagulopatijama;
- na terapiji derivatima kumarina i sa vrednostima INR iznad 3,5;
- koji koriste antikoagulanse i prime dozu od 16 mg/kg sugamadeksa.

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

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

Tabela 1: Ponovna primena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon rutinske reverzije (do 4 mg/kg sugamadeksa):

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

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

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

Ponovna primena rokuronijuma ili vekuronijuma nakon neposredne reverzije (sugamadeks u dozi od 16 mg/kg):
U veoma retkim slučajevima kada bi to moglo da bude neophodno, predlaže se da vremenski razmak bude 24 sata.

Ako je neophodna neuromuskularna blokada pre isteka preporučenog vremenskog razmaka, mora se primeniti **nesteroidni neuromuskularni blokator**. Početak delovanja depolarizujućeg neuromuskularnog blokatora može biti sporiji nego što se očekuje, jer na značajan udeo postsinaptičkih nikotinskih receptora može i dalje biti vezan neuromuskularni blokator.

Oštećenje funkcije bubrega:
Ne preporučuje se primena sugamadeksa kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i pacijente kojima je potrebna dijaliza (videti odeljak 5.1).

Blaga anestezija:
Kada je tokom kliničkih ispitivanja sprovdena namerna reverzija neuromuskularne blokade usred anestezije,

povremeno su zabeleženi znakovi blage anestezije (pokreti, kašalj, grimase i pokreti sisanja endotrahealne cevi).
Ako se sprovede reverzija neuromuskularne blokade, a nastavi se sa anestezijom, potrebno je primeniti dodatne doze anestetika i/ili opijata u skladu sa kliničkim indikacijama.

Izražena bradikardija
U retkim slučajevima, zabeležena je izražena bradikardija u periodu od nekoliko minuta nakon primene sugamadeksa za reverziju neuromuskularne blokade. Bradikardija može u nekim slučajevima dovesti do srčanog zastoja (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata treba pažljivo pratiti hemodinamske promene tokom i nakon reverzije neuromuskularne blokade. Ukoliko se pojavi klinički značajna bradikardija treba primeniti terapiju antiholinergičkim lekovima kao što je atropin.

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

Upotreba u jedinicama intenzivne nege (JIN):
Sugamadeks nije ispitivan kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege koji su primali rokuronijum ili vekuronijum.

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane drugim lekovima osim rokuronijuma ili vekuronijuma:
Sugamadeks se ne sme koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane **nesteroidnim** neuromuskularnim blokatorima, kao što su jedinjenja sukcinilholina ili benzilizohinolina.
Sugamadeks se ne sme koristiti za reverziju neuromuskularne blokade izazvane drugim **steroidnim** neuromuskularnim blokatorima osim rokuronijuma ili vekuronijuma, budući da nema podataka o efikasnosti i bezbednosti upotrebe u takvim situacijama. Dostupni su samo ograničeni podaci za reverziju blokade izazvane pankuronijumom, ali se ne savetuje upotreba sugamadeksa u toj situaciji.

Produženi oporavak:
Stanja i bolesti povezana sa usporenim krvotokom, kao što su kardiovaskularna bolest, starija dob (videti odeljak 4.2 za informacije o vremenu do oporavka kod starijih osoba) ili edematozna stanja (na primer, teško oštećenje funkcije jetre), mogu biti povezana sa produženim vremenom oporavka od blokade.

Reakcije preosetljivosti na lek:
Lekari treba da budu spremni na moguće reakcije preosetljivosti na lek (uključujući anafilaktičke reakcije) i preduzeti odgovarajuće mere opreza (videti odeljak 4.8).

Natrijum:
Ovaj lek sadrži do 9,7 mg natrijuma po mililitru rastvora za injekciju, što odgovara 0,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci prikazani u ovom odeljku zasnovani su na afinitetu vezivanja sugamadeksa za druge lekove, pretkliničkim eksperimentima, kliničkim ispitivanjima i simulacijama pomoću modela, uzimajući u obzir farmakodinamski efekat neuromuskularnih blokatora i farmakokinetičku interakciju između neuromuskularnih blokatora i sugamadeksa. Na osnovu tih podataka, ne očekuju se klinički značajne farmakodinamske interakcije sa drugim lekovima, uz sledeće izuzetke:
Za toremifen i fusidinsku kiselinu se ne mogu isključiti interakcije koje podrazumevaju istiskivanje iz kompleksa sa lekom (ali, ne očekuju se klinički značajne interakcije zbog vezivanja drugih lekova).
Za hormonske kontraceptive se ne može isključiti klinički značajna interakcija zbog vezanja drugih lekova (ali, ne očekuju se interakcije zbog istiskivanja iz veze sa lekom).

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

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

Toremifen:
Toremifen, koji ima relativno visok afinitet vezivanja za sugamadeks i čije relativno visoke koncentracije u plazmi mogu biti prisutne, može delimično istisnuti vekuronijum ili rokuronijum iz kompleksa sa sugamadeksom. Lekari treba da imaju u vidu da zbog toga povratak odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 bi mogao biti produžen kod pacijenata koji su na dan operacije primili toremifen.

Fusidinska kiselina primenjena intravenskim putem:
Upotreba fusidinske kiseline u preoperativnoj fazi može donekle produžiti vreme povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9. Ne očekuje se ponovna pojava neuromuskularne blokade u postoperativnoj fazi, jer se infuzija fusidinske kiseline daje tokom nekoliko sati i koncentracije leka u krvi su kumulativne tokom 2-3 dana. Za ponovnu primenu sugamadeksa, videti odeljak 4.2.

<u>Interakcije koje potencijalno mogu uticati na efikasnost drugih lekova (interakcije zbog vezivanja drugih lekova):</u>
Zbog upotrebe sugamadeksa, određeni lekovi mogu postati manje efikasni usled smanjenja koncentracije (slobodnog) leka u plazmi. U takvoj situaciji lekaru se savetuje da ponovo primeni taj lek, da primeni neki drugi terapijski ekvivalentan lek (poželjno iz druge hemijske grupe) i/ili da sprovede odgovarajuće nefarmakološke postupke.

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

<u>Interakcije zbog dugotrajnog delovanja rokuronijuma ili vekuronijuma:</u>
Kada se u postoperativnom periodu koriste lekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu, potreban je poseban oprez zbog moguće ponovne pojave neuromuskularne blokade. Molimo da pročitate Uputstvo za lek za rokuronijum ili vekuronijum, u kojima su tačno navedeni lekovi koji pojačavaju neuromuskularnu blokadu. U slučaju da se primeti ponovna pojava neuromuskularne blokade, moguće je da će kod pacijenta biti potrebna primena mehaničke ventilacije i ponovno davanje sugamadeksa (videti odeljak 4.2).

<u>Uticaj na rezultate laboratorijskih ispitivanja:</u>
Sugamadeks generalno ne utiče na rezultate laboratorijskih ispitivanja, osim možda na merenje serumskog progesterona. Uticaj na merenje serumskog progesterona je opažen pri koncentraciji sugamadeksa u plazmi od 100 mikrograma/mL (maksimalna vrednost u plazmi nakon primene bolus injekcije u dozi od 8 mg/kg).

U kliničkom ispitivanju na dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrednošću produženja aPTT za 17%, a PT(INR) za 11%, dok je doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrednosti produženja aPTT za 22% i PT(INR) takođe za 22%. Te ograničene srednje vrednosti produženja aPTT i PT(INR) bile su kratkotrajne (≤ 30 minuta). U *in vitro* eksperimentima

je uočena farmakodinamska interakcija (produžavanje aPTT i PT) sa antagonistima vitamina K, nefrakcionisanim heparinom, heparinoidima male molekulske mase, rivaroksabanom i dabigatranom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka za sugamadeks kod trudnica koje su bile izložene leku.
Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, razvoj embriona/ploda, porođaj ili postnatalni razvoj.
Sugamadeks kod trudnica treba primenjivati uz poseban oprez.

Dojenje
Nije poznato da li se sugamadeks izlučuje u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se sugamadeks izlučuje u mleko. Resorpcija oralnih ciklodekstrina je generalno niska, pa se ne očekuje da će upotreba jednokratne doze kod dojilje imati ikakva dejstva na odojče.
Mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti/izbeći primenu sugamadeksa, uzimajući u obzir korist koje dojenje ima za dete, kao i korist terapije za ženu.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Sugamadeks Kalceks nema poznatog uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Lek Sugamadeks Kalceks se kod hiruških pacijenata primenjuje zajedno sa neuromuskularnim blokatorima i anesteticima. Zbog toga je teško proceniti uzročnike neželjenih reakcija.
Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod hiruških pacijenata bile su kašalj, komplikacija anestezije disajnih puteva, anesteziološke komplikacije, proceduralna hipotenzija i proceduralna komplikacija (često (≥ 1/100 i < 1/10)).

Tabela 2. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Bezbednost primene sugamadeksa procenjena je kod 3519 pojedinačnih ispitanika kroz objedinjenu bazu podataka o bezbednosti primene iz faza I-III. Sledeće neželjene reakcije prijavljene su u placebo kontrolisanim ispitivanjima u kojima su ispitanici primali anesteziju i/ili neuromuskularne blokatore (1078 ispitanika primilo je sugamadeks u poređenju sa 544 koji su primili placebo):
[Veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000)]

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji imunskog sistema	povremeno	reakcije preosetljivosti na lek (videti odeljak 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni premećaji	često	kašalj

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	komplikacija anestezije disajnih puteva anesteziološke komplikacije (videti odeljak 4.4) proceduralna hipotenzija proceduralna komplikacija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije preosetljivosti na lek:
Reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu, javile su se kod nekih pacijenata i dobrovoljaca (za informacije o dobrovoljcima, videti „Informacije o zdravim dobrovoljcima“ u nastavku teksta). U kliničkim ispitivanjima hirurških pacijenata, ove reakcije su prijavljivane povremeno, a za slučajeve zabeležene tokom postmarketinškog perioda učestalost nije poznata.
Ove reakcije su varirale od izolovanih kožnih reakcija do ozbiljnih sistemskih reakcija (tj. anafilakse, anafilaktičkog šoka), i javile su se kod pacijenata koji prethodno nisu bili izloženi sugamadeksu. Simptomi povezani sa tim reakcijama mogu obuhvatati: nalete crvenila, urtikariju, eritematozni osip, (ozbiljnu) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Ozbiljne reakcije preosetljivosti mogu dovesti do smrtnog ishoda.
U postmarketinškim izveštajima, primećena je preosetljivost na sugamadeks, kao i na kompleks sugamadeks-rokuronijum.

Komplikacija anestezije na disajnim putevima:
Komplikacije anestezije na disajnim putevima podrazumevale su veliki otpor endotrahealnoj cevi, kašalj, blagi otpor, reakciju povećane osetljivosti tokom operacije, kašalj tokom anesteziološkog postupka ili tokom operacije ili spontano disanje pacijenta povezano sa anesteziološkim postupkom.

Anesteziološke komplikacije:
Anesteziološke komplikacije, koje ukazuju na oporavak neuromuskularne funkcije, uključuju pomeranje udova ili tela, kašalj tokom postupka anestezije ili same operacije, grimase ili pokrete sisanja endotrahealne cevi. Videti odeljak 4.4, blaga anestezija.

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

Izražena bradikardija:
Tokom postmarketinškog perioda, zapaženi su izolovani slučajevi izražene bradikardije i bradikardije sa srčanim zastojem koji su se javljali u periodu od nekoliko minuta nakon primene sugamadeksa (videti odeljak 4.4).

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:
U kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitanici primili rokuronijum ili vekuronijum, a gde je sugamadeks primenjen u dozi propisanoj za dubinu neuromuskularne blokade (N=2022), primećena je ponovna pojava neuromuskularne blokade uz učestalost od 0,20% na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza (videti odeljak 4.4).

Informacije o zdravim dobrovoljcima:
Randomizovana, dvostruko-slepa studija ispitivala je učestalost reakcija preosetljivosti na lek kod zdravih dobrovoljaca koji su primili do 3 doze placeba (N=76), sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg (N=151) ili sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (N=148). Prijave sumnji na preosetljivost procenilo je nezavisno telo. Učestalost procenjene preosetljivosti je iznosila 1,3% u grupi koja je primala placebo, 6,6% u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 4 mg/kg i 9,5% u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 16 mg/kg. Nije bilo prijava anafilakse nakon placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabeležen je samo jedan slučaj

procenjene anafilakse nakon prve doze sugamadeksa od 16 mg/kg (učetsalost 0,7%). Nije bilo dokaza da se učestalost ili težina preosetljivosti povećava sa ponovnim doziranjem sugamadeksa.
U prethodnom ispitivanju sličnog modela zabeležena su tri procenjena slučaja anafilakse, sva tri nakon primene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (učestalost 2,0%).
U objedinjenoj bazi podataka iz faze I, neželjene reakcije koje su se smatrale čestima (≥ 1/100 i < 1/10) ili veoma čestima (≥ 1/10) i koje su bile učestalije kod ispitanika lečenih sugamadeksom nego placebom uključivale su disgeuziju (10,1%), glavobolju (6,7%), mučninu (5,6%), urtikariju (1,7%), svrab (1,7%), ošamućenost (1,6%), povraćanje (1,2 %) i bol u abdomenu (1,0%).

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

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

Pedijatrijska populacija

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

Morbidno gojazni pacijenti

U jednoj namenskoj kliničkoj studiji kod morbidno gojaznih pacijenata, profil neželjenih reakcija je bio sličan profilu kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (videti tabelu 2).

Pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjem

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija
Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima je zabeležen jedan slučaj slučajnog predoziranja sa 40 mg/kg bez ikakvih značajnih neželjenih reakcija. U ispitivanju podnošljivosti leka kod ljudi, sugamadeks je primenjivan u dozama do 96 mg/kg. Nisu zabeleženi nikakvi dozno-zavisni neželjeni događaji, kao ni ozbiljna neželjena dejstva.

Sugamadeks se može eliminisati hemodijalizom sa visokopropusnim (*high flux*) dijalizatorom, ali ne i niskopropusnim (*low flux*) dijalizatorom. Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja, koncentracije sugamadeksa u plazmi se nakon dijalize u trajanju od 3 do 6 sati smanjuju do 70%.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Svi ostali terapijski proizvodi; antidoti

ATC šifra: V03AB35

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

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

Klinička efikasnost i bezbednost primene:
Sugamadeks se može primeniti u nekoliko vremenskih tačaka nakon primene rokuronijum-bromida ili vekuronijum-bromida:

Rutinska reverzija – duboka neuromuskularna blokada:
U jednoj pivotalnoj kliničkoj studiji pacijenti su bili randomizovani u dve grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon poslednje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri posttetaničkom zbiru (PTC) od 1-2, randomizovanim redosledom je primenjeno 4 mg/kg sugamadeksa ili 70 mikrograma/kg neostigmina. Vreme od početka primene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 bilo je sledeće:

Tabela 3. Vreme (u minutima) od primene sugamadeksa ili neostigmina pri dubokoj neuromuskularnoj blokadi (PTC 1-2) izazvanoj rokuronijumom ili vekuronijumom do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9

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

Rutinska reverzija – umerena neuromuskularna blokada:

U drugoj pivotalnoj kliničkoj studiji pacijenti su bili randomizovani u dve grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon poslednje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri ponovnoj pojavi T_2, randomizovanim redosledom je primenjen sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 mikrograma/kg. Vreme od početka primene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 bilo je sledeće:

Tabela 4. Vreme (u minutima) od primene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T_2 nakon rokuronijuma ili vekuronijuma do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9

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

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom pomoću sugamadeksa poređena je sa reverzijom neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijumom pomoću neostigmina. Pri ponovnoj pojavi T_2 primenjen je sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 mikrograma/kg. Sugamadeks je doveo do brže reverzije neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom, nego što je neostigmin doveo do reverzije neuromuskularne blokade izazvane cis-atrakurijumom:

Tabela 5. Vreme (u minutima) od primene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T_2 nakon rokuronijuma ili cis-atrakurijuma do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9:

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

Za neposrednu reverziju:

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

Tabela 6. Vreme (u minutima) od primene rokuronijuma i sugamadeksa ili sukcinilholina do oporavka T_1 10%:

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	rokuronijum i sugamadeks (16 mg/kg)	sukcinilholin (1 mg/kg)
N Medijana (minuti) Raspon	55 4,2 3,5-7,7	55 7,1 3,7-10,5

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

Tabela 7. Vreme (u minutima) od primene sugamadeksa 3 minuta nakon rokuronijuma do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednosti 0,9; 0,8 ili 0,7

	Povratak T_4/T_1 na vrednost 0,9	Povratak T_4/T_1 na vrednost 0,8	Povratak T_4/T_1 na vrednost 0,7
N	65	65	65
Medijana (minuti)	1,5	1,3	1,1
Raspon	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Oštećenje funkcije bubrega:
U dve otvorene studije upoređena je efikasnost i bezbednost primene sugamadeksa kod hirurških pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednoj studiji, sugamadeks je primenjen nakon blokade izazvane rokuronijumom pri posttetaničkom zbiru (PTC) od 1-2 (4 mg/kg; N=68); a u drugoj studiji sugamadeks je primenjen nakon ponovne pojave T_2 (2 mg/kg; N=30). Oporavak od neuromuskularne blokade trajao je nešto duže kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na pacijente bez oštećenja funkcije bubrega. U ovim studijama nije prijavljivana rezidualna neuromuskularna blokada niti ponovna pojava neuromuskularne blokade kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno gojazni pacijenti:
U ispitivanje je uključeno 188 pacijenata sa dijagnostikovanom morbidnom gojaznošću, kod kojih je ispitivano vreme oporavka od umerene ili duboke mišićne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Pacijenti su primali po 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, u zavisnosti od stepena blokade i dvostruko slepo su randomizovani tako da prime dozu određenu prema ili stvarnoj ili idealnoj telesnoj masi. Prema podacima objedinjenim po dubini neuromuskularne blokade i primenjenom neuromuskularnom blokatoru, medijana vremena potrebnog za oporavak do TOF odnosa (engl. *train-of-four*, merenje odgovora mišića na niz od uzastopne 4 stimulacije) $\geq$ 0.9 bila je statistički značajno manja ($p < 0,0001$) kod pacijenata koji su primili dozu prema stvarnoj telesnoj masi (1,8 minuta) u poređenju sa pacijentima koji su primili dozu prema idealnoj telesnoj masi (3,3 minuta).

Pedijatrijska populacija:
Uzrast od 2 do 17 godina:
U ispitivanju kod 288 pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina, ispitivana je efikasnost i bezbednost primene sugamadeksa u odnosu na neostigmin kao lek za reverziju neuromuskulatorne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Oporavak od umerene blokade do TOF odnosa $\geq$ 0,9 bio je značajno brži u grupi koja je primala sugamadeks u dozi 2 mg/kg u poređenju sa grupom koje je primala neostigmin (geometrijska srednja vrednost od 1,6 minuta za sugamadeks u dozi od 2 mg/kg i 7,5 minuta za neostigmin, odnos geometrijskih srednjih vrednosti 0,22; 95% CI (0,16; 0,32), ($p<0,0001$)). Slično rezultatima koji su zapaženi kod odraslih, nakon primene sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg došlo je do reverzije duboke neuromuskulatorne blokade sa geometrijskom srednjom vrednošću od 2,0 minuta. Ti efekti su bili konzistentni u svim starosnim grupama (od 2 do <6; od 6 do <12; od 12 do <17 godina starosti) i za rokuronijum i za vekuronijum. Videti odeljak 4.2.

Od rođenja do uzrasta ispod 2 godine:
Ispitivanje koje je obuhvatilo 145 pacijenata od rođenja do uzrasta ispod 2 godine, ispitivalo je bezbednost i efikasnost sugamadeksa u poređenju sa neostigminom kao sredstva za reverziju neuromišićne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Vreme do oporavka neuromišićne funkcije iz umerene blokade bilo je značajno kraće (p = 0,0002) kod ispitanika koji su primali sugamadeks u dozi od 2 mg/kg u poređenju sa neostigminom (medijana 1,4 minuta za sugamadeks 2 mg/kg i 4,4 minuta za neostigmin; odnos hazarda = 2,40, 95% CI: 1,37–4,18). Sugamadeks u dozi od 4 mg/kg omogućio je brz oporavak neuromišićne funkcije iz duboke blokade, sa medijanom od 1,1 minuta. Ovi efekti bili su konzistentni u svim starosnim grupama (od rođenja do 27 dana starosti; od 28 dana do < 3 meseca; 3 meseca do < 6 meseci i 6 meseci do < 2 godine). Videti odeljak 4.2.

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

5.2 Farmakokinetički podaci

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

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

Biotransformacija:
U pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima nije opaženo stvaranje metabolita sugamadeksa i ustanovljeno je da se lek izlučuje samo putem bubrega u neizmenjenom obliku.

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

Posebne populacije:

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

sa ispitanicima koji imaju normalnu funkciju bubrega, klirens sugamadeksa se postepeno smanjivao, a $t_{1/2}$ se postepeno produžavalo sa smanjenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta veća kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta veća kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa 7 dana nakon primene doze kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom nisu bile merljive.

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

Odabrane karakteristike pacijenta				**Srednje vrednosti predviđenih farmakokinetičkih parametara (CV*%)**		
Demografski podaci Godine Telesna masa	Funkcija bubrega Klirens kreatinina u mL/min			Klirens u mL/min	Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u litrima	Poluvreme eliminacije u satima
Odrasli	normalna		100	84 (26)	13	2 (23)
40 godina 75 kg	oštećena	blago umereno teško	50 30 10	48 (28) 29 (28) 8,9(27)	15 15 16	4,1 (25) 7 (26) 23 (27)
Stariji	normalna		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 godina 75 kg	oštećena	blago umereno teško	50 30 10	48 (27) 29 (26) 8,9(28)	15 15 16	4,1 (25) 6,9 (25) 23 (27)
Adolescenti	normalna		95	71 (27)	10	2 (23)
15 godina 56 kg	oštećena	blago umereno teško	48 29 9,5	41 (28) 25 (28) 7,4(28)	11 12 12	3,8 (25) 6,3 (25) 22 (28)
Deca u srednjem detinjstvu	normalna		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 godina 28 kg	oštećena	blago umereno teško	30 18 6	21 (27) 12 (28) 3,3(28)	6,3 6,5 6,7	4 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Deca u ranom detinjstvu	normalna		37	22 (26)	3,4	2,1(24)
3,5 godina 15 kg	oštećena	blago umereno teško	18 11 3,7	11 (28) 6,1(27) 1,6(27)	3,5 3,6 3,7	4,2 (25) 7,6 (27) 28 (27)
Malo dete	normalna		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)

1,5 godina 11 kg	oštećena	blago umereno teško	14 8,4 2,8	7,6 (28) 4,2 (28) 1,1 (27)	2,5 2,6 2,6	4,4 (26) 7,9 (28) 29 (27)
Odojče	normalna		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 meseci 7,9 kg	oštećena	blago umereno teško	11 6,4 2,1	5,4 (27) 2,9 (26) 0,76 (28)	1,9 1,9 1,9	4,6 (26) 8,3 (26) 32 (27)
Novorođenče	normalna		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dana 3,8 kg	oštećena	blago umereno teško	6,4 3,9 1,3	5,7 (26) 3,1 (27) 0,77 (27)	1,1 1,1 1,1	2,7 (23) 4,8 (26) 18 (26)

*CV = koeficijent varijacije

Pol:
Nisu primećene razlike između polova.

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

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

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

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.
Fizička inkompatibilnost je zabeležena sa verapamilom, ondansetronom i ranitidinom.

6.3 Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaživanja:
Nakon prvog otvaranja i razblaživanja, dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora u toku 48 sati na temperaturi od 2°C do 25°C.
Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba odmah upotrebiti.
Ukoliko se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smelo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.
Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Sugamadeks Kalceks 100 mg/mL, 10x2 mL
Unutrašnje pakovanje je bočica zapremine 2 mL od bezbojnog stakla tipa I sa čepom od bromobutil gume i aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem (*flip-off*).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi deset bočica (10x2mL) i Uputstvo za lek.

Sugamadeks Kalceks 100 mg/mL, 10x5 mL
Unutrašnje pakovanje je bočica zapremine 5 mL od bezbojnog stakla tipa I sa čepom od bromobutil gume i aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem (*flip-off*).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi deset bočica (10x5mL) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.
Ako se lek Sugamadeks Kalceks primenjuje putem iste infuzione linije koja se koristi i za druge lekove, između primene leka Sugamadeks Kalceks i drugih lekova potrebno je temeljno isprati infuzionu liniju (npr. rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL [0,9% rastvor]).

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

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata:
Za primenu kod pedijatrijskih pacijenata, lek Sugamadeks Kalceks se može razblažiti pomoću rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9 %) do koncentracije 10 mg/mL (videti odeljak 6.3).

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

7 NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8 BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Sugamadeks Kalceks, 100 mg/mL, 10x2 mL: 000644682 2024

Sugamadeks Kalceks, 100 mg/mL, 10x5 mL: 000644937 2024

9 DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.02.2026.

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2026.