

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

AXONIN®, 100 mg/mL, rastvor za injekciju
INN: sugamadeks

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL sadrži 100 mg sugamadeksa (u obliku sugamadeks-natrijuma).

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži 9,15 mg/mL natrijuma (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojno do blagožut rastvor.

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

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 ukloniti.

Preporučena doza ne zavisi od tipa anestezije.

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

Odrasli

Rutinska reverzija:

Preporučuje se doza sugamadeksa 4 mg/kg ako je nakon blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom postignut oporavak od najmanje 1-2 PTC (engl. *post-tetanic 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 sugamadeksa 2 mg/kg preporučuje se u slučaju da 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 upotrebe rokuronijuma, preporučuje se doza od 16 mg/kg sugamadeksa. Kad se primeni 16 mg/kg sugamadeksa 3 minuta nakon bolus doze 1,2 mg/kg rokuronijum-bromida, može se očekivati da će medijana vremena povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 biti 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 kada se ponovo javi post-operativna neuromuskularna blokada (videti odeljak 4.4.) nakon primene početne doze sugamadeksa 2 mg/kg ili 4 mg/kg, preporučuje se ponovljena primena sugamadeksa u dozi 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 pomoću sugamadeksa 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 ovih 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 godine), 2,6 minuta kod starijih osoba (starosti 65-74 godine) i 3,6 minuta kod još starijih (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 morbidno gojazne pacijente (indeks telesne mase ≥ 40 kg/m²), doza sugamadeksa treba da bude zasnovana na stvarnoj telesnoj masi. Treba se pridržavati preporuka o doziranju za odrasle pacijente.

Oštećenje funkcije jetre:

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

Pacijenti sa blagim do umereno teškim oštećenjem funkcije jetre ne zahtevaju prilagođavanje doze, s obzirom na to da se sugamadeks uglavnom ekskretuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti (uzrast 2-17 godina):

Lek AXONIN, rastvor za injekciju, 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

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

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

Neposredna reverzija

Neposredna reverzija kod dece i adolescenata nije ispitivana.

Terminska novorođenčad i odojčad:

Iskustvo sa primenom sugamadeksa kod odojčadi (uzrasta od 30 dana do 2 godine) je ograničeno, dok njegova upotreba kod novorođenčadi rođene u terminu (mlađi od 30 dana) nije ispitivana. Stoga, ne preporučuje se primena sugamadeksa kod terminske novorođenčadi i odojčadi dok se ne prikupe dodatni podaci.

Način upotrebe

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 sad u kliničkim ispitivanjima primenjivao samo u obliku jednokratne bolus injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na 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:

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

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:

U kliničkim ispitivanjima sa ispitanicima koji su primali rokuronijum ili vekuronijum, gde je sugamadeks primenjen u dozi propisanoj za duboku neuromuskularnu blokadu, na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza, uočena je 0,20% učestalost ponovne pojave neuromuskularne blokade. Primena nižih doza od preporučenih može dovesti do povećanog rizika od ponovne pojave neuromuskularne blokade posle inicijalne reverzije, stoga se ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Uticaj na hemostazu:

U ispitivanju na dobrovoljcima, doza sugamadeksa od 4 mg/kg rezultirala je maksimalnom srednjom vrednošću produženja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (engl. *activated partial thromboplastin time* aPTT) za 17%, a protrombinskog vremena internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *prothrombin time international normalized ratio* [PT(INR)]) za 11%. Sa druge strane, doza sugamadeksa od 16 mg/kg dovela do maksimalne srednje vrednosti produženja aPTT za 22% i [PT(INR)] takođe za 22%. Ove 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 sugamadeksa od 16 mg/kg.

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

Vremenski razmak između reverzije blokade sugamadeksom i ponovne 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 roku od 30 minuta posle primene sugamadeksa, početak neuromuskularne blokade može biti produžen do oko 4 minuta, dok trajanje neuromuskularne blokade može biti skraćeno za do oko 15 minuta.

Na osnovu farmakokinetičkog modelovanja, smatra se da preporučeni vremenski razmak nakon rutinske reverzije blokade sugamadeksom i ponovne 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 vremenski razmak od 24 sata.

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

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 sprovedena namerna reverzija neuromuskularne blokade tokom 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 pomno 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 metabolizuje u jetri i ne izlučuje putem jetre; zato nisu sprovedena posebna ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez. U slučajevima kada je oštećenje funkcije jetre udruženo sa koagulopatijom, videti informacije o uticaju sugamadeksa na hemostazu.

Upotreba u jedinicama intenzivne nege:

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

Reverzija neuromuskularne blokade izazvane drugim lekovima osim rokuronijuma ili vekuronijuma:

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

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

Produženi oporavak:

Stanja i bolesti povezani sa usporenim krvotokom, kao što su kardiovaskularna bolest, starija dob (videti odeljak 4.2, vreme 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 moraju biti spremni na moguće reakcije preosetljivosti na lek (uključujući anafilaktičke reakcije) i preduzeti odgovarajuće mere opreza (videti odeljak 4.8).

Natrijum:

Ovaj lek sadrži 9,15 mg natrijuma po mL, što je ekvivalentno 0,46% 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, prekliničkim 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 s 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 bi pacijenta trebalo priključiti na mehaničku ventilaciju i prekinuti upotrebu leka koji je prouzrokovao istiskivanje, u slučaju da se lek primenjivao putem infuzije. U situacijama kad se mogu očekivati interakcije zbog istiskivanja leka, kod pacijenata 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. Zbog toga, kliničari treba da imaju u vidu da vreme neophodno za uspostavljanje odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 može biti produženo kod pacijenata koji su na dan operacije primili toremifen.

Intravenski primenjena fusidinska kiselina:

Upotreba fusidinske kiseline u preoperativnoj fazi može donekle produžiti vreme uspostavljanja 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, a koncentracije leka u krvi su kumulativne tokom 2-3 dana. Za ponovnu primenu sugamadeksa, videti odeljak 4.2.

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

Zbog upotrebe sugamadeksa, određeni lekovi mogu postati manje efikasni usled smanjenja koncentracije (slobodnog leka) u plazmi. U takvoj situaciji, kliničaru se savetuje ponovna primena datog leka; primena drugog leka, terapijski ekvivalentnog (po mogućnosti iz druge hemijske grupe); i/ili da sprovede odgovarajuće nefarmakološke postupke.

Hormonska kontracepcija:

Predviđeno je da će interakcija između sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg i progestagena dovesti do smanjenja izloženosti progestagenu (34% PIK), što je slično smanjenju koje nastupa kada se dnevna doza oralnog kontraceptiva uzme 12 sati kasnije, što može smanjiti efikasnost kontracepcije. Za estrogene se očekuje smanjeno dejstvo. Iz navedenog razloga smatra se da upotreba bolus doze sugamadeksa ima isto dejstvo kao kad se propusti uzimanje jedne dnevne doze **oralnih** steroidnih kontraceptiva (kombinovanih ili samo progestagenskih). Ako se sugamadeks i oralni kontraceptiv primene istog dana, potrebno je slediti savete za slučaj propuštene doze u Uputstvu za lek za oralne kontraceptive. Pacijentkinja koja ne koristi oralnu hormonsku kontracepciju, već neki **drugi oblik** hormonske kontracepcije, mora koristiti dodatnu nehormonsku kontracepcijsku metodu tokom narednih 7 dana; stoga je treba upoznati sa savetima u Uputstvu za lek za odabranu kontracepcijsku metodu.

Interakcije zbog dugotrajnog dejstva rokuronijuma ili vekuronijuma:

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 ponovne pojave neuromuskularne blokade, pacijent može zahtevati primenu mehaničke ventilacije i ponovnu administraciju sugamadeksa (videti odeljak 4.2).

Uticaj na rezultate laboratorijskih ispitivanja:

Sugamadeks generalno ne utiče na rezultate laboratorijskih ispitivanja, sa mogućim izuzetkom na merenje serumskog progesterona. Uticaj na merenje serumskog progesterona je opažen pri koncentraciji sugamadeksa u plazmi od 100 mikrogram/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 uočena je 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, okot ili postnatalni razvoj.

Sugamadeks se kod trudnica mora primenjivati uz oprez.

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Lek AXONIN se primenjuje istovremeno sa neuromuskularnim blokatorima i anestheticima kod hirurških pacijenata. Zbog toga je teško proceniti uzroke neželjenih dejstava.

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

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost primene sugamadeksa je procenjivana kod 3519 pojedinačnih ispitanika iz objedinjene baze podataka o bezbednosti iz svih ispitivanja faza I-III. Sledeće neželjene reakcije su prijavljene u placebo kontrolisanim ispitivanjima gde su ispitanici primili anesteziju i/ili neuromuskulatorne blokatore (1078 ispitanika je primilo sugamadeks u poređenju sa 544 koji su primili placebo):

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

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije (Poželjni termini)
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti na lek (videti odeljak 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaj	Često	Kašalj
Povrede, trovanja, i proceduralne komplikacije	Često	Komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije 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, (tešku) hipotenziju, tahikardiju, oticanje jezika, oticanje ždrela, bronhospazam i plućne opstruktivne događaje. Teške reakcije preosetljivosti mogu dovesti do smrtnog ishoda.

Komplikacije na disajnim putevima zbog anestezije:

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

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.

Proceduralne komplikacije:

Proceduralne komplikacije su uključivale kašalj, tahikardiju, bradikardiju, pokret i ubrzavanje srčanog rada.

Izražena bradikardija:

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

Ponovna pojava neuromuskularne blokade:

U kliničkim ispitivanjima sa ispitanicima koji su primili rokuronijum ili vekuronijum, gde je sugamadeks primenjen u dozi propisanoj za duboku neuromuskularnu blokadu (N=2022), na osnovu neuromuskularnog praćenja ili kliničkih dokaza, uočena je 0,20% učestalost ponovne pojave neuromuskularne blokade (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 o sumnjama na reakcije preosetljivosti procenila je komisija koja nije imala podatke o lečenju (blinded committee). Učestalost procenjenih reakcija preosetljivosti bila je 1,3% u placebo grupi, 6,6% u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 4 mg/kg i 9,5% u grupi koja je primala sugamadeks u dozi od 16 mg/kg. Nije bilo prijava anafilakse nakon primene placeba ili sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg. Zabeležen je jedan slučaj potencijalne anafilakse nakon prve primene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (učestalost 0,7%). Nije bilo dokaza o povećanoj učestalosti ili težini reakcija preosetljivosti pri primeni ponovljenih doza sugamadeksa. U prethodnoj studiji sličnog dizajna, procenjena su tri slučaja anafilakse, sva tri nakon primene sugamadeksa u dozi od 16 mg/kg (učestalost 2,0%).

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

Dodatne informacije o posebnim populacijama pacijenata

Plućni pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima sprovedenim kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 2 do 17 godina bezbedonosni profil sugamadeksa (do 4 mg/kg) generalno je bio sličan onome kod odraslih.

Morbidno gojazni pacijenti

U jednom posebnom kliničkom ispitivanju kod morbidno gojaznih pacijenata profil neželjenih reakcija bio je uopšteno sličan profilu kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faza 1 do 3 (videti Tabelu 2).

Pacijenti sa teškom sistemskom bolešću

U ispitivanju sprovedenom kod pacijenata koji su prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) ocenjeni kao pacijenti sa ASA klasama III ili IV (pacijenti sa teškom sistemskom bolešću ili pacijenti sa teškom sistemskom bolešću koja stalno ugrožava život), profil neželjenih reakcija kod tih pacijenata sa ASA klasama III ili IV bio je generalno sličan onome kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faze 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 kod ljudi, sugamadeks je primenjivan u dozama do 96 mg/kg. Nisu zabeleženi dozno-zavisni štetni događaji, kao ni ozbiljna neželjena dejstva. Sugamadeks se može eliminisati hemodijalizom sa visokopropusnim (high flux) dijalizatorom, ali ne i niskopropusnim (low flux) dijalizatorom. Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja, koncentracije sugamadeksa u plazmi se nakon dijalize u trajanju od 3 do 6 sati smanjuju do 70%.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Svi ostali terapijski proizvodi; antidoti
ATC šifra: V03AB35

Mehanizam dejstva

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

Farmakodinamski efekti

U ispitivanjima odgovora na dozu sugamadeks se 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 ovim ispitivanjima je zapažen jasan odnos između doze i terapijskog odgovora.

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 pivotalnom ispitivanju 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 1-2 PTC, primenjeno je ili 4 mg/kg sugamadeksa ili 70 mikrogram/kg neostigmina, što je određeno randomizacijom. Vreme od početka primene sugamadeksa ili neostigmina do uspostavljanja odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 bilo je:

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

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	Sugamadeks (4 mg/kg)	Neostigmin (70 mikrogram/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 drugom pivotalnom ispitivanju pacijenti su bili randomizovani u dve grupe, jednu koja je primala rokuronijum i drugu koja je primala vekuronijum. Nakon zadnje doze rokuronijuma ili vekuronijuma, pri ponovnoj pojavi T_2 , primenjen je ili sugamadeks u dozi od 2 mg/kg ili neostigmin u dozi od 50 mikrogram/kg, što je određeno randomizacijom. Vreme od početka primene sugamadeksa ili neostigmina do povratka odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9 bilo je:

Tabela 4: Vreme (u minutima) od primene sugamadeksa ili neostigmina pri ponovnoj pojavi T_2 nakon blokade rokuronijumom ili vekuronijumom do uspostavljanje odnosa T_4/T_1 na vrednost 0,9

Neuromuskularni blokator	Terapijski režim	
	Sugamadeks (4 mg/kg)	Neostigmin (50 mikrogram/kg)
Rokuronijum N Srednje vreme (minuti) Raspon	48 1,4 0,9 – 5,4	48 17,6 3,7 – 106,9
Vekuronijum N Srednje vreme (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 mikrogram/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 T₂ nakon primene rokuronijuma ili cis-atrakurijuma do uspostavljanja odnosa T₄/T₁ na vrednost 0,9

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

Za neposrednu reverziju:

Vreme oporavka od neuromuskularne blokade izazvane sukcinilholinom (1 mg/kg) upoređeno je sa vremenom 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 T₁ 10%

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

U objedinjenoj analizi 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 uspostavljanje odnosa T₄/T₁ na vrednosti 0,9; 0,8 ili 0,7

	Uspostavljanje vrednosti T ₄ /T ₁ na 0,9	Uspostavljanje vrednosti T ₄ /T ₁ na 0,8	Uspostavljanje vrednosti T ₄ /T ₁ na 0,7
N	65	65	65
Srednje vreme (minuti)	1,5	1,3	1,1
Raspon	0,5 – 14,3	0,5 – 6,2	0,5 – 3,3

Oštećenje funkcije bubrega:

U dva ispitivanja otvorenog tipa poređena je efikasnost i bezbednost primene sugamadeksa kod hirurških pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i onih bez takvog oštećenja. U jednom ispitivanju, sugamadeks je primenjen nakon blokade izazvane rokuronijumom pri PTC vrednosti od 1-2 (4 mg/kg; N=68); a u drugom ispitivanju sugamadeks je primenjen nakon ponovne pojave T₂ (2 mg/kg; N=30). Oporavak od neuromuskularne blokade trajao je nešto duže kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na pacijente bez oštećenja funkcije bubrega. Nije prijavljivana rezidualna

neuromuskularna blokada niti ponovna pojava neuromuskularne blokade kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Morbidno gojazni pacijenti:

U ispitivanju kod 188 pacijenata sa dijagnostikovanom morbidnom gojaznošću ispitivano je vreme do oporavka iz umerene ili duboke neuromuskularne blokade indukovane rokuronijumom ili vekuronijumom. Pacijenti su dobijali 2 mg/kg ili 4 mg/kg sugamadeksa, zavisno od stepena blokade i dvostruko 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:

U ispitivanju kod 288 pacijenata starosne dobi od 2 do < 17 godina ispitivana je bezbednost i efikasnost sugamadeksa u odnosu na neostigmin kao lek za reverziju neuromuskularne blokade izazvane rokuronijumom ili vekuronijumom. Oporavak od umerene blokade do TOF odnosa (odgovor na niz od 4 stimulacije) $\geq 0,9$ bio je značajno brži u grupi koja je primila sugamadeks u dozi od 2 mg/kg nego u grupi koja je primila neostigmin (geometrijska srednja vrednost: 1,6 minuta uz sugamadeks 2 mg/kg odnosno 7,5 minuta uz neostigmin; odnos geometrijskih srednjih vrednosti: 0,22; 95% CI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Slično rezultatima opaženim kod odraslih, primenom sugamadeksa u dozi od 4 mg/kg postignut je oporavak od dubokog bloka sa geometrijskom srednjom vrednošću od 2,0 minuta. Ti su efekti bili konzistentni u svim ispitivanim dobnim grupama (2 do < 6 godina; 6 do < 12 godina; 12 do < 17 godina) za rokuronijum i za vekuronijum. Videti odeljak 4.2.

Pacijenti sa teškom sistemskom bolešću:

Ispitivanje sprovedeno kod 331 pacijenta sa ASA klasama III ili IV ispitivalo je učestalost aritmija nastalih tokom lečenja (sinus bradikardija, sinus tahikardija ili ostale srčane aritmije) nakon primene sugamadeksa. Učestalost aritmija nastalih tokom lečenja pacijenata koji su primili sugamadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg ili 16 mg/kg) bila je generalno slična onoj nakon primene neostigmina (50 mikrogram/kg do maksimalne doze od 5 mg) + glikopirolata (10 mikrogram/kg do maksimalne doze od 1 mg). Profil neželjenih reakcija kod pacijenata sa ASA klasama III i IV generalno je bio sličan onome kod odraslih pacijenata u objedinjenim ispitivanjima faze 1 do 3, te zato 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. Pretpostavlja se da su farmakokinetički parametri, poput klirensa i volumena distribucije kod ispitanika pod anestezijom, isti za slobodan i za sugamadeks vezan u kompleks.

Distribucija:

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

Biotransformacija:

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

Eliminacija:

Kod odraslih anesteziranih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) sugamadeksa 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, pri čemu najmanje 95% predstavlja neizmenjeni sugamadeks. Manje od 0,02% doze izlučuje se fecesom ili izdahnutim vazduhom. Primena sugamadeksa kod zdravih dobrovoljaca dovela je do povećane eliminacije 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, nivoi sugamadeksa u plazmi bili su slični tokom prvog sata nakon doziranja, a zatim su brže opadali u kontrolnoj grupi. Ukupna izloženost sugamadeksu bila je produžena, što je dovelo do 17 puta veće izloženosti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Niske koncentracije sugamadeksa se mogu detektovati tokom najmanje 48 sati nakon primene doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

U drugoj studiji u kojoj su poređeni pacijenti sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega, klirens sugamadeksa se postepeno smanjivao, a $t_{1/2}$ se postepeno produžavalo sa slabljenjem funkcije bubrega. Izloženost je bila 2 puta veća kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, odnosno 5 puta veća kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracije sugamadeksa se nisu mogle detektovati nakon 7 dana od doziranja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

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

Odabrane karakteristike pacijenata				Srednja vrednost predviđenih farmakokinetičkih parametara (CV*)		
Demografski podaci Starosna dob Telesna masa	Funkcija bubrega Klirens kreatinina (mL/min)			Klirens (mL/min)	Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (L)	Poluvreme eliminacije (h)
Odrasli	normalna	100		84 (24)	13	2 (22)
40 godina	oštećena	blago	50	47 (25)	14	4 (22)
75 godina		umereno	30	28 (24)	14	7 (23)
75 kg		teško	10	8 (25)	15	24 (25)
Starije osobe	normalna	80		70 (24)	13	3 (21)
75 godina	oštećena	blago	50	46 (25)	14	4 (23)
75 godina		umereno	30	28 (25)	14	7 (23)
75 kg		teško	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescenti	normalna	95		72 (25)	10	2 (21)
15 godina	oštećena	blago	48	40 (24)	11	4 (23)
56 godina		umereno	29	24 (24)	11	6 (24)
56 kg		teško	10	7 (25)	11	22 (25)
Srednja dečija dob	normalna	60		40 (24)	5	2 (22)
9 godina	oštećena	blago	30	21 (24)	6	4 (22)
29 godina		umereno	18	12 (25)	6	7 (24)
29 kg		teško	6	3 (26)	6	25 (25)
Rana dečija dob	normalna	39		24 (25)	3	2 (22)
4 godine	oštećena	blago	19	11 (25)	3	4 (23)
16 godina		umereno	12	6 (25)	3	7 (24)
16 kg		teško	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV = koeficijent varijacije

Pol:

Nisu primećene razlike među polovima.

Rasa:

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

Telesna masa:

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

Gojaznost:

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hlorovodonična kiselina 3,7% (za podešavanje pH)

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati s drugim lekovima, osim sa onim navedenim u odeljku 6.6.

Fizička inkompatibilnost je zabeležena sa verapamilom, ondansetronom i ranitidinom.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon prvog otvaranja/razblaživanja:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost na temperaturi od 2°C do 8°C i na 25°C u toku 48 h.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako metoda razblaživanja isključuje rizik od mikrobne kontaminacije, proizvod treba odmah upotrebiti.

Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi skladištenja u upotrebi su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Bočicu čuvati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

AXONIN, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 2 mL

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke grupe I koja je zatvorena sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa plastičnim "flip-off" poklopcem u kojoj se nalazi 2 mL rastvora.

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

AXONIN, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 5 mL

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke grupe I koja je zatvorena sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijumskom kapicom sa plastičnim "flip-off" poklopcem u kojoj se nalazi 5 mL rastvora.

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

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

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

Infuziona linija se mora temeljno isprati (npr. 0,9% rastvorom natrijum-hlorida) između primene leka AXONIN i drugih lekova.

Upotreba kod pedijatrijske populacije:

Za primenu kod pedijatrijskih pacijenata, lek AXONIN se može razblažiti pomoću rastvora natrijum-hlorida od 9 mg/mL (0,9 %) do koncentracije od 10 mg/mL.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

AXONIN 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 2 mL: 515-01-02505-21-001

AXONIN, 100 mg/mL, rastvor za injekciju, 5 mL: 515-01-02456-22-001

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

Datum prve dozvole: 25.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.