

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUGAVER 200 mg/2 mL I.V. enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

2 mL'lik SUGAVER

200 mg sugammadex'e eşdeğer 217,6 mg sugammadex sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 9,7 mg (her 1 mL'de)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak ve renksiz veya hafif sarı renkli çözelti içeren amber renkli ampul.

pH 7-8 arasında ve ozmolalite 300-500 mOsm/kg arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Roküronyum ya da veküronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi. Pedyatrik popülasyon için: 2 yaş ve üzeri çocuk ve adolesanlarda sugammadexin yalnızca roküronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesinde kullanılması önerilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sugammadex yalnızca, bir anestezi uzmanı tarafından ya da anestezi uzmanının denetimi altında kullanılmalıdır. Nöromüsküler bloğun iyileşmesinin izlenmesi için uygun bir nöromüsküler izleme tekniğinin kullanılması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sugammadexin tavsiye edilen dozu, geriye döndürülecek olan nöromüsküler bloğun seviyesine bağlıdır.

Tavsiye edilen doz, anestezik rejime bağlı değildir.

Sugammadex roküronyum ya da veküronyumun neden olduğu farklı seviyelerdeki nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi için kullanılabilir.

Yetişkinler:**Rutin Geriye Döndürme:**

Eğer nöromüsküler bloktaki geri dönüş roküronyum veya veküronyumun neden olduğu bloğu takiben en az 1–2 post-tetani sayım (PTC) değerine ulaşmışsa 4 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0,9' luk T4/T1 oranının geri kazanımı için geçen medyan süre 3 dakika civarındadır (bkz. Bölüm 5.1).

Roküronyum veya veküronyum kaynaklı bloğu takiben T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromüsküler bloktaki geri dönüş meydana gelmişse, 2 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan süre 2 dakika civarındadır (bkz. Bölüm 5.1).

Rutin geriye döndürme için tavsiye edilen dozların kullanılması, veküronyum kaynaklı nöromüsküler blok ile karşılaştırıldığında roküronyumun 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin biraz daha hızlı olmasına neden olacaktır (bkz. Bölüm 5.1).

Roküronyum'un neden olduğu bloğu acil geriye döndürme:

Roküronyum uygulamasını takiben, acil geriye döndürmeye yönelik klinik olarak ihtiyaç varsa 16 mg/kg sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir.

1,2 mg/kg roküronyum bromürün bolus dozunun uygulanmasından 3 dakika sonra 16 mg/kg sugammadeks dozu uygulandığında, 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin yaklaşık 1,5 dakika olması beklenebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Veküronyum kaynaklı bloğu takiben hızlı geriye döndürme için sugammadeks kullanımını tavsiye eden herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Sugammadeksin tekrar uygulanması:

Nöromüsküler bloğun ameliyat sonrası tekrar oluştuğu istisnai durumda (bkz. Bölüm 4.4) 2 mg/kg veya 4 mg/kg başlangıç dozundan sonra tekrar 4 mg/kg sugammadeks verilmesi önerilmektedir. İkinci bir sugammadeks dozundan sonra hasta, nöromüsküler fonksiyonun geri döndüğünden emin olabilmek için yakından izlenmelidir.

Sugammadeksten sonra tekrar Roküronyum veya Veküronyum verilmesi:

Sugammadeks ile geri döndürme sonrasında roküronyum ya da veküronyumun yeniden uygulanması için bekleme süreleri için Bölüm 4.4'e bakınız.

Uygulama şekli:

Sugammadeks, tek bolus enjeksiyon halinde intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bolus enjeksiyon, 10 saniye içinde doğrudan venöz damar içine ya da mevcut bir IV yola hızlıca verilmelidir (bkz. Bölüm 6.6). Sugammadeks, klinik araştırmalarda yalnızca tek bolus

enjeksiyon olarak uygulanmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi <30 mL/dk olan diyalize ihtiyaç duyan hastalar dahil olmak üzere) (bkz. Bölüm 4.4.) tavsiye edilmemektedir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar bu hastalarda sugammadeks kullanımını desteklemek üzere yeterli güvenlik bilgisi sağlamamaktadır (ayrıca bkz. Bölüm 5.1).

Hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≥ 30 ile <80 mL/dk arasında) böbrek yetmezliği olmayan yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Sugammadeks büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığı için, hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmaya gerek yoktur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışmalar yapılmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ya da karaciğer yetmezliğine koagülopatinin eşlik ettiği durumlarda sugammadeks kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve Adolesanlar (2-17 yaş):

Pediyatrik popülasyonda dozlamının doğruluğunu arttırmak için SUGAVER, 100 mg/mL, 10 mg/mL'ye seyreltilebilir (bkz. Bölüm 6.6).

Rutin Geriye Döndürme:

Eğer nöromüsküler bloktaki geri dönüş roküronyum neden olduğu bloğu takiben en az 1–2 PTC değerine ulaşmışsa 4 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir.

T2'nin yeniden ortaya çıkması durumunda roküronyum kaynaklı bloğun geriye döndürülmesi için 2 mg/kg'lık bir doz önerilir (bkz. Bölüm 5.1).

Hızlı geriye döndürme:

Çocuklarda ve adolesanlarda hızlı geriye döndürme araştırılmamıştır.

Yeni doğanlar (miyadında doğanlar) ve bebekler:

Sugammadeks, yenidoğan bebeklerde (30 günden küçük) ve bebeklerde (30 gün ila 2 yaş) kullanım için onaylı değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Roküronyum kaynaklı bloğu takiben T2'nin yeniden ortaya çıkması durumunda sugammadeks uygulamasından sonra, 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin yetişkinlerde (18–64 yaş) 2,2 dakika, yaşlılarda (65–74 yaş) 2,6 dakika ve çok yaşlılarda (75 yaş ve üstü) 3,6 dakika olduğu görülmüştür. Yaşlılardaki nöromüsküler bloktaki geri dönüş süreleri daha yavaş olmaya doğru eğilimli olmasına rağmen, yaşlılar için yetişkinler ile aynı doz tavsiyesi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Obez popülasyon:

Morbid obez hastalar (vücut kitle endeksi $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) dahil obez hastalarda, sugammadeks dozu gerçek vücut ağırlığına dayanılarak belirlenebilir. Yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da ilacın içerdiği maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöromüsküler blokajın ardından normal anestezi sonrası uygulamada olduğu gibi, hastanın operasyondan hemen sonraki dönemde nöromüsküler blokajın yeniden ortaya çıkması dahil istenmeyen olaylar yönünden takip edilmesi önerilir.

Nöromüsküler bloktaki geri dönüş sırasında solunum fonksiyonunun izlenmesi:

Nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesini takiben yeterli spontan solunum sağlanana kadar, hastalara ventilatör desteği verilmesi zorunludur. Nöromüsküler bloktan iyileşme tamamlansa dahi, operasyon öncesi ve operasyon sonrasında kullanılan diğer ilaçların solunum fonksiyonunu baskılayabilmesi nedeniyle ventilatör desteği hala gerekli olabilir.

Ekstübasyonu takiben nöromüsküler bloğun yeniden meydana gelmesi durumunda, yeterli ventilasyon sağlanmalıdır.

Nöromüsküler blokajın tekrar meydana gelmesi:

Sugammadexin nöromüsküler blokajın derinliğine göre ayarlanmış bir dozu kullanılarak uygulandığı ve hastaların roküronyum veya veküronyum ile tedavi edildiği klinik çalışmalarda, nöromüsküler monitörizasyon veya klinik kanıtlara dayanarak nöromüsküler blokajın tekrarlama insidansı %0,20 olarak saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Tavsiye edilenden daha düşük doz kullanılması, nöromüsküler blokajın tekrar meydana gelmesi riskini arttırabilir ve tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Hemostaz üzerindeki etki:

Gönüllülerdeki bir çalışmada 4 mg/kg ve 16 mg/kg sugammadex aPTT'de (aktive kısmi tromboplastin zamanı) sırasıyla %17 ve %22 ve PT'de (INR) sırasıyla %11 ve %22 maksimum ortalama uzamalara neden olmuştur. Bu sınırlı ortalama aPTT ve protrombin zamanı enternasyonal normalize oranı [PT(INR)] uzamalarının kısa süreli (≤ 30 dakika) olduğu

belirlenmiştir. Klinik veritabanına (n=3519) ve kalça kırığı/majör eklem replasman cerrahisi yapılan 1184 hastada yürütülen spesifik bir çalışmaya göre, yalnız başına (4 mg/kg) veya antikoagülanlarla birlikte kullanılan sugammadeks, peri- veya post-operatif kanamalı komplikasyonların insidansı üzerinde klinik olarak dikkati çekecek hiçbir etki göstermemiştir.

In vitro deneylerde K vitamini antagonistleri, fraksiyonlanmamış heparin, molekül ağırlığı düşük heparinoidler, rivaroksaban ve dabigatran ile farmakodinamik bir etkileşim (aPTT ve PT uzaması) kaydedilmiştir. Rutin postoperatif profilaktik antikoagülasyon alan hastalarda bu farmakodinamik etkileşim klinik yönden önemli değildir. Önceden beri mevcut olan veya komorbid bir durum için terapötik antikoagülasyon alan hastalarda sugammadeks kullanımı düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki hastalarda artmış kanama riski dışlanamaz:

- Kalıtsal olarak K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktör eksiklikleri olanlar
- Önceden beri mevcut koagülopatileri olan hastalar
- Kumarin türevleri alan ve INR değeri 3,5'ten yüksek olanlar
- Antikoagülan kullanan ve 16 mg/kg sugammadeks dozunu alan hastalar

Bu hastalara sugammadeks verilmesine dair tıbbi bir ihtiyaç söz konusu ise, anestezi uzmanı hastanın geçmişindeki kanama epizodlarını ve planlanan cerrahi tipini göz önüne alarak yararların muhtemel kanama komplikasyonlarının riskinden daha fazla olup olmadığına karar vermelidir. Sugammadeks bu hastalara uygulanırsa, hemostaz ve pıhtılaşma parametrelerinin izlenmesi tavsiye edilir.

Sugammadeks ile Sağlanan Geriye Döndürme Sonrasında Nöromusküler Bloker Ajanlarının Yeniden Uygulanması için Bekleme Süresi:

Tablo 1: Rutin geri döndürme sonrasında roküronyum veya veküronyumun yeniden uygulanması (4 mg/kg'a kadar sugammadeks):

Minimum Bekleme süresi	NMBA ve uygulanacak doz
5 dakika	1,2 mg/kg roküronyum
4 saat	0,6 mg/kg roküronyum veya 0,1 mg/kg veküronyum

Sugammadeks uygulamasından 30 dakika sonraya kadar 1,2 mg/kg roküronyumun tekrar uygulanması ile, nöromusküler blokajın başlaması yaklaşık 4 dakikaya kadar uzayabilir ve nöromusküler blokaj süresi yaklaşık 15 dakikaya kadar kısalabilir.

Farmakokinetik modellemeye dayanarak, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda sugammadeks ile rutin geri döndürmeden sonra 0,6 mg/kg roküronyum veya 0,1 mg/kg veküronyumun yeniden kullanılması için tavsiye edilen bekleme süresi 24 saat olmalıdır.

Daha kısa bir bekleme süresi gerekli olursa, yeni nöromüsküler blokaj için verilecek roküronyum dozu 1,2 mg/kg olmalıdır.

Acil geri döndürmeden sonra (16 mg/kg sugammadeks) roküronyum veya veküronyumun yeniden uygulanması:

Bunun gerekli olabileceği çok ender durumlarda 24 saatlik bekleme süresi tavsiye edilir. Tavsiye edilen bekleme süresinin geçmesinden önce nöromüsküler blok gerekli olursa, steroid olmayan bir nöromüsküler blok ajanı kullanılmalıdır. Depolarizan bir nöromüsküler blokaj ajanının etki başlangıcı beklenenden daha yavaş olabilir çünkü kavşak sonrası (postjunctional) nikotin reseptörlerinin önemli bir kısmı hala nöromüsküler blokaj ajanına bağlı olabilir.

Böbrek yetmezliği:

Diyalize gerek duyanlar da dahil olmak üzere ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda sugammadeksin kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Anestezinin etkisinin hafiflemesi:

Klinik çalışmalarda nöromüsküler blok anestezinin ortasında geriye döndürüldüğünde, anestezinin etkisinin hafiflediğine dair belirtiler kaydedilmiştir (hareket, öksürme, yüz buruşturma ve trakeal tüpün geriye kayması).

Eğer anestezi devam ederken nöromüsküler blok geriye döndürülürse, klinik olarak belirtildiği şekilde ilave anestezi ve/veya opioid dozları verilmelidir.

Belirgin bradikardi:

Nadir durumlarda, nöromüsküler blokajın geri döndürülmesi için sugammadeks uygulandıktan sonra dakikalar içinde belirgin bradikardi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bradikardi bazen kardiak arreste neden olabilir. Nöromüsküler blokajın geri döndürülmesi sırasında ve sonrasında hastalar hemodinamik değişiklikler yönünden yakından takip edilmelidir. Klinik yönden anlamlı bradikardi gözlenirse, atropin gibi antikolinergik ajanlarla tedavi uygulanmalıdır.

Karaciğer Yetmezliği:

Sugammadeks, karaciğerde metabolize olmadığı ya da karaciğerden atılmadığı için karaciğer yetmezliği olan hastalara özel çalışma yapılmamıştır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliğine koagülopatinin eşlik ettiği durumda, hemostaz üzerindeki etki ile ilgili bilgilere bakınız.

Yoğun bakım ünitesinde kullanım:

Sugammadeks kullanımı yoğun bakım ünitesi ortamında roküronyum veya veküronyum alan hastalarda araştırılmamıştır.

Roküronyum/Veküronyum dışındaki nöromüsküler bloker ajanlarının geri döndürülmesi için kullanım:

Süksinilkolin ya da benzilizokuinolinium bileşikler gibi steroidal olmayan nöromüsküler bloker ajanların neden olduğu bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks

kullanılmamalıdır.

Bu tür durumlar için etkililik ve güvenilirlik verilerinin olmamasından dolayı, roküronyum ya da veküronyum dışındaki steroid yapıdaki nöromüsküler bloker ajanlarının neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks kullanılmamalıdır. Panküronyum kaynaklı bloğun geriye döndürülmesine yönelik sınırlı veriler bulunmakla birlikte sugammadeksin bu durumda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Gecikmeli geri dönüş:

Kardiyovasküler hastalık, yaşlılık (yaşlılarda geri dönüş süresi için bkz. Bölüm 4.2) ya da ödem durumu gibi (örn., şiddetli karaciğer bozukluğu) uzayan dolaşım süresi ile ilişkili koşullar nöromüsküler blokta daha uzun geri dönüş sürelerine neden olabilir.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Klinisyenler, ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyonlar dahil) olasılığına karşı hazırlıklı olmalı ve gerekli önlemleri almalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Sodyum:

Bu tıbbi ürün mL başına 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir; yani aslında “sodyum içermez”. Eğer 2,4 mL ve üzerinde çözeltinin uygulanması gerekiyorsa hastanın kontrollü sodyum diyetinde olup olmadığı dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Bu bölümde belirtilen bilgiler, sugammadeks ve diğer ilaçlar arasındaki bağlanma afinitesi, klinik dışı deneyler, klinik çalışmalar ve nöromüsküler bloke edici ajanların farmakodinamik etkileri ve nöromüsküler bloker ajanlar ile sugammadeks arasındaki farmakokinetik etkileşimi dikkate alan bir model kullanılarak yapılan simülasyonlara dayanmaktadır. Bu verilere dayanarak aşağıdakiler dışında diğer ilaçlar ile klinik açıdan önemli farmakodinamik etkileşimler beklenmemektedir.

Toremifen ve fusidik asit için yer değiştirme etkileşimleri dışlanamaz (klinik yönden önemli yakalama etkileşimleri beklenmez).

Hormonal kontraseptifler için, klinik yönden önemli bir yakalama etkileşimi dışlanamaz (yer değiştirme etkileşimleri beklenmez).

Potansiyel Olarak Sugammadeksin Etkililiğini Etkileyen Etkileşimler (yer değiştirme etkileşimleri):

Sugammadekten sonra belirli ilaçların uygulanmasından dolayı, teorik olarak roküronyum ya da veküronyum sugammadeks ile yer değiştirebilir. Sonuç olarak, nöromüsküler bloğun yeniden oluşumu gözlenebilir. Bu durumda hastanın ventile edilmesi sağlanmalıdır. İnfüzyon durumunda yer değiştirmeye neden olan ilacın uygulanması durdurulmalıdır. Potansiyel yer değiştirme etkileşimlerinin beklenebildiği durumlarda hastalar; sugammadeks uygulamasını izleyen 7,5 saatlik dönemde başka bir tıbbi ürünün parenteral yolla verilmesinin ardından, nöromüsküler

bloğun tekrar oluştuğuna işaret eden belirtiler açısından dikkatle (yaklaşık en fazla 15 dakika kadar) izlenmelidir.

Toremifen:

Bağlanma afinitesi ve plazma konsantrasyonları sugammadekse oranla oldukça yüksek olan toremifen için, sugammadeks ile meydana gelen kompleksten veküronyum ya da roküronyumun bir miktar yer değiştirmesi meydana gelebilir. 0,9 ile T4/T1 oranının geri kazanımı bu nedenle operasyon gününde toremifen alan hastalarda gecikebileceği klinisyenlerce bilinmelidir.

Fusidik asidin intravenöz uygulanması:

Operasyon öncesi dönemde fusidik asit kullanımı 0,9'a kadar T4/T1 oranının geri kazanımında biraz gecikmeye neden olabilir. Operasyondan sonraki dönemde nöromüsküler blokajın tekrarlaması beklenmez çünkü fusidik asit infüzyonla birkaç saatlik sürede verilir ve kan düzeyleri 2-3 günde yükselir. Sugammadeksin yeniden uygulanmasıyla ilgili olarak bkz. Bölüm 4.2.

Potansiyel Olarak Diğer İlaçların Etkililiğini Etkileyen Etkileşimler (yakalama etkileşimleri):

Sugammadeks uygulamasından dolayı, (serbest) plazma konsantrasyonlarının düşmesi nedeniyle belirli ilaçlar daha az etkili hale gelebilmektedir. Eğer böyle bir durum gözlenirse klinisyene, uygun olduğu şekilde tıbbi ürünün yeniden uygulanması, tercihen farklı bir kimyasal sınıftan terapötik olarak eşdeğer olan bir tıbbi ürünün uygulanması ve/veya farmakolojik olmayan girişimleri göz önünde tutması tavsiye edilmektedir.

Hormonal Kontraseptifler:

4 mg/kg sugammadeks ve bir progestojen arasındaki etkileşim, progestojene maruz kalmada (%34 EAA) oral bir kontraseptifin günlük dozunun 12 saat geç alınmasına (12 saat geç almak, etki azalmasına yol açabilir) benzer bir azalmaya neden olabilmektedir. Östrojenler için etkinin daha az olması beklenir. Bu nedenle, sugammadeksin bolus dozunun uygulanmasının, oral kontraseptif steroidlerin (tek başına ya da kombine progestojen) atlanan bir günlük dozuna eşdeğer olduğu düşünülmektedir. Sugammadeksin uygulandığı günde oral kontraseptif alınması gerekirse, alınması gereken herhangi bir önlem için oral kontraseptifin kullanma talimatındaki atlanan doz tavsiyesine bakınız.

Oral olmayan hormonal kontraseptiflerin kullanılması durumunda hasta, sonraki 7 gün boyunca ilave bir hormonal olmayan kontraseptif yöntem kullanmalıdır ve ürünün kullanma talimatındaki tavsiyelere bakmalıdır.

Röküronyum ya da Veküronyumun devam eden etkisinden kaynaklanan etkileşimler:

Nöromüsküler bloğu artıran ilaçlar operasyon sonrası periyotta kullanıldığında, nöromüsküler bloğun yeniden oluşması olasılığına karşı özellikle dikkatli olunmalıdır. Nöromüsküler bloğu artıran spesifik ilaçların listesi için röküronyum ya da veküronyumun kullanma talimatına bakınız. Nöromüsküler bloğun yeniden oluştuğu gözlenirse hastanın ventile edilmesi ve sugammadeksin yeniden uygulanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2)

Laboratuvar Testleri ile Etkileşimler:

Genel olarak, sugammadeks, serum progesteron tayininin olası istisnası dışında laboratuvar testleriyle etkileşime girmez. Bu test ile 100 mikrogram/mL plazma sugammadeks konsantrasyonlarında etkileşim gözlenmiştir (8 mg/kg bolus enjeksiyonundan sonraki pik plazma düzeyi).

Gönüllülerdeki bir çalışmada 4 mg/kg ve 16 mg/kg sugammadeks aPTT'de sırasıyla %17 ve %22 ve PT'de (INR) sırasıyla %11 ve %22 maksimum ortalama uzamalara neden olmuştur. Bu sınırlı ortalama aPTT ve PT(INR) uzamalarının kısa süreli (≤ 30 dakika) olduğu belirlenmiştir.

In vitro deneylerde K vitamini antagonistleri, fraksiyonlanmamış heparin, molekül ağırlığı düşük heparinoidler, rivaroksaban ve dabigatran ile farmakodinamik bir etkileşim (aPTT ve PT uzaması) kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Resmi etkileşim çalışması yapılmamıştır. Yetişkinler için yukarıda bahsedilen etkileşimler ve Bölüm 4.4' deki uyarılar pediyatrik popülasyon için de dikkate alınmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sugammadeks oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Sugammadeksin uygulandığı günde oral kontraseptif alınması gerekirse, alınması gereken herhangi bir önlem için oral kontraseptifin kullanma talimatındaki atlanan doz tavsiyesine bakınız.

Oral olmayan hormonal kontraseptiflerin kullanılması durumunda, hasta sonraki 7 gün boyunca ilave bir hormonal olmayan kontraseptif metot kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Sugammadeks için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Sugammadeks gebe kadınlara uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sugammadexsin, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları sugammadexsin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Siklodekstrinlerin oral absorpsiyonu genellikle düşüktür ve emziren anneye verilen bir dozun anne sütü emen çocuk üzerine bir etkisi beklenmemektedir. Bebek için anne sütünün faydası ve anne için tedavinin faydası göz önünde bulundurularak, emzirmeyi kesmek ya da sugammadex tedavisini kesip/kesmemek konusunda karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sugammadexsin insan fertilitesi üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Fertilitenin incelendiği hayvan çalışmaları zararlı etkileri ortaya koymamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SUGAVER araç ve makine kullanma becerisi üzerinde bilinen hiçbir etkiye sahip değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

SUGAVER, cerrahi hastalarda nöromüsküler bloklayıcı ajanlar ve anestezipler ile eş zamanlı kullanılır. Bu nedenle advers etkilerin sebebinin değerlendirilmesi güçtür.

Cerrahi hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, öksürük, anestezinin hava yolundaki komplikasyonu, anestezi komplikasyonları isteğe bağlı hipotansiyon ve isteğe bağlı komplikasyondur (yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)).

Tablo 2: Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Sugammadexsin güvenliliği birleştirilmiş bir Faz I-III güvenlilik veritabanında 3.519 ayrı hastada değerlendirilmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar hastaların anestezi ve/veya nöromüsküler blokaj ajanları aldığı plasebo-kontrollü çalışmalarda bildirilmiştir (1.078 hasta sugammadexs, 544 hasta ise plasebo almıştır):

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Yaygın	Anestezinin havayolları komplikasyonu Anestezi komplikasyonu (bkz. Bölüm 4.4) Yapılan işleme bağlı hipotansiyon Yapılan işleme bağlı komplikasyon

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları: Bazı hastalarda ve gönüllülerde anafilaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişmiştir (gönüllülerle ilgili bilgiler için lütfen aşağıdaki Sağlıklı Gönüllülerle İlgili Bilgiler bölümüne bakınız). Bu reaksiyonlar cerrahi hastalarında yapılan klinik çalışmalarda yaygın olmayarak bildirilmiştir; pazarlama sonrası sıklık raporları ise bilinmemektedir.

Söz konusu reaksiyonlar, izole deri reaksiyonlardan ciddi sistemik reaksiyonlara (örneğin anafilaksi, anafilaktik şok) değişik şiddet derecelerinde görülmüş ve sugammadekse daha önce hiç maruz kalmamış hastalarda bildirilmiştir.

Sıcak basması, ürtiker, eritematöz deri döküntüleri, (şiddetli) hipotansiyon, taşikardi ve dilin ve farinksin şişmesi, bronkospazm ve pulmoner obstrüktif olaylar bu reaksiyonlara eşlik eden semptomlardandır. Şiddetli alerjik reaksiyonlar ölümle sonuçlanabilir.

Pazarlama sonrası raporlarda, sugammadeks ve sugammadeks-roküronyum kompleksi için aşırı duyarlılık gözlemlenmiştir.

Anestezinin Hava Yolundaki Komplikasyonu:

Anestezinin hava yolu komplikasyonları endotrakeal tübe karşı istemsiz direnç, öksürme, hafif direnç, cerrahi sırasında uyanıklık reaksiyonu, anestezi prosedürü veya cerrahi sırasında öksürme ya da hastanın anestezi prosedürüne bağlı olarak spontan solunumunu içermiştir.

Anesteziik Komplikasyon:

Nöromüsküler fonksiyonun eski haline dönmesinin göstergesi olan anesteziik komplikasyonlar, anestezi ile ilgili işlemler ya da ameliyat sırasında vücut ya da uzuvların hareketi ya da öksürük, yüz buruşturma ya da endotrakeal tüpün geriye kaymasıdır (bkz. Bölüm 4.4 Anestezinin etkisinin hafiflemesi).

Yapılan işleme bağlı komplikasyon:

Prosedürel komplikasyon öksürük, taşikardi, bradikardi hareket ve kalp atımında artışı içerir.

Belirgin bradikardi:

Pazarlama sonrası dönemde, sugammadeks uygulandıktan sonra dakikalar içinde belirgin bradikardi ve kalp durmasıyla birlikte bradikardinin meydana geldiği izole olgular gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Nöromüsküler bloğun tekrar oluşması:

Sugammadeksin nöromüsküler blokajın derinliğine göre ayarlanmış bir dozu kullanılarak uygulandığı ve hastaların roküronyum veya veküronyum ile tedavi edildiği klinik çalışmalarda (N=2.022), nöromüsküler monitörizasyon veya klinik kanıtlara dayanarak nöromüsküler blokajın tekrarlama insidansı %0,20 olarak saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Sağlıklı Gönüllüler ile İlgili Bilgiler

Randomize, çift-kör bir çalışma 3 doza kadar plasebo (N=76), sugammadeks 4 mg/kg (N=151) veya sugammadeks 16 mg/kg (N=148) verilen sağlıklı gönüllülerde ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını incelemiştir. Şüphelenilen aşırı duyarlılık raporları körlenmiş bir komite tarafından karara bağlanmıştır. Karara bağlanan aşırı duyarlılık insidansı plasebo, sugammadeks 4 mg/kg ve sugammadeks 16 mg/kg gruplarında sırasıyla %1,3, %6,6 ve %9,5 bulunmuştur. Plasebo veya sugammadeks 4 mg/kg'dan sonra anafilaksi raporları alınmamıştır. Sugammadeks 16 mg/kg'ın ilk dozundan sonra karara bağlanmış anafilaksi bildirilen tek bir vaka olmuştur (insidans %0,7). Tekrarlı sugammadeks dozuyla aşırı duyarlılığın sıklığında veya şiddetinde artışa dair hiçbir kanıta rastlanmamıştır.

Benzer tasarıma sahip önceki bir çalışmada, hepsi sugammadeks 16 mg/kg'dan sonra olmak üzere üç karara bağlanmış anafilaksi vakası bildirilmiştir (insidans %2).

Birleştirilmiş Faz 1 veritabanında sugammadeks ile tedavi edilen hastalarda yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) veya çok yaygın ($\geq 1/10$) olarak değerlendirilen ve plasebo grubuna göre daha sık bildirilen istenmeyen olaylar tat duyusunda bozukluk (%10,1), baş ağrısı (%6,7), bulantı (%5,6), ürtiker (%1,7), kaşıntı (%1,7), baş dönmesi (%1,6), kusma (%1,2) ve abdominal ağrıdır (%1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Akciğer hastaları:

Daha önce akciğer komplikasyonlarının geliştiği bilinen hastalardaki klinik bir çalışmada ve pazarlama sonrası verilerde bronkospazm sugammadeksle olasılıkla ilişkili bir advers olay olarak bildirilmiştir. Akciğer komplikasyonları olan tüm hastalarda olduğu gibi doktor, bronkospazm gelişme olasılığını bilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

2 ila 17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalarda, sugammadeksin (4 mg/kg'a kadar) güvenlik profili genellikle yetişkinlerde gözlenen profile benzerdir.

Morbid obez hastalar:

Morbid obez hastalarda gerçekleştirilen özel bir klinik çalışmada, güvenlik profili genel olarak havuzlanmış Faz 1 ila 3 çalışmalarındaki yetişkin hastalarda gözlemlenen profile benzerdir (bkz. Tablo 2).

Ciddi sistemik hastalığı olan hastalar:

Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) Sınıf 3 veya 4 (ciddi sistemik hastalığı olan hastalar veya yaşamı sürekli tehdit eden ciddi sistemik hastalığı olan hastalar) olarak değerlendirilen hastalarda yapılan bir çalışmada, bu ASA Sınıf 3 ve 4 hastalarındaki advers reaksiyon profili, genel olarak havuzlanmış Faz 1 ila 3 çalışmalarındaki yetişkin hastalarinkine benzerdi (bkz. Tablo 2) (bkz. Bölüm 5.1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, önemli herhangi bir istenmeyen etki olmaksızın 40 mg/kg ile birlikte 1 kazara doz aşımı vakası bildirilmiştir. İnsan tolerans çalışmasında sugammadeks, 96 mg/kg'a kadar dozlarda iyi tolere edilmiştir. Dozla ilişkili advers olaylar ya da ciddi advers olaylar rapor edilmemiştir.

Sugammadeks yüksek akışlı bir filtreyle (düşük akışlı bir filtreyle yapılamaz) hemodiyaliz kullanılarak vücuttan uzaklaştırılabilir. Klinik çalışmalara dayalı olarak 3 ila 6 saatlik bir diyaliz seansından sonra plazmadaki sugammadeks konsantrasyonları yaklaşık %70 azalmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer tüm terapötik ürünler, antidotlar
ATC kodu: V03AB35

Etki mekanizması:

Sugammadeks, seçici bir kas gevşetici bağlayan ajan olan modifiye bir gama siklodekstrindir. Nöromüsküler blok ajanları roküronyum ya da veküronyum ile plazmada kompleks oluşturur ve nöromüsküler bağlantıdaki nikotinik reseptörlere bağlanacak mevcut nöromüsküler bloker ajanın miktarını azaltır. Bu durum, roküronyum ya da veküronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye dönmesi ile sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler:

Sugammadeks, farklı zaman ve derinlikteki roküronyum kaynaklı bloğun (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0,6, 0,9, 1 ve 1,2 mg/kg roküronyum bromür) ve veküronyum kaynaklı bloğun (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0,1 mg/kg veküronyum bromür) doz cevap çalışmalarında 0,5 mg/kg ile 16 mg/kg arasında değişen dozlarda uygulanmıştır. Bu çalışmalarda belirgin bir doz cevap ilişkisi gözlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sugammadeks, roküronyum ya da veküronyum bromür uygulamasından sonraki çeşitli zaman noktalarında uygulanabilmektedir:

Rutin Geriye Döndürme – Derin Nöromüsküler Blok:

Pivotal bir çalışmada, hastalar, roküronyum ya da veküronyum grubuna randomize edilmiştir. Roküronyum ya da veküronyumun son dozundan sonra, 1–2 PTC' de, randomize olarak 4 mg/kg

sugammadex ya da 70 mikrogram/kg neostigmin uygulanmıştır. Sugammadex ya da neostigmin uygulamasının başlangıcından 0,9'luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen süre aşağıdaki gibidir:

Tablo 3: Roküronyum ya da Veküronyum Uygulamasından Sonra Derin Nöromüsküler Blok (1–2 PTC) Durumunda Sugammadex ya da Neostigmin Uygulamasından 0,9' luk T4/T1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromüsküler Blok Ajanı	Tedavi Rejimi	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 mikrogram /kg)
Roküronyum		
N	37	37
Medyan (dakika)	2,7	49
Aralık	1,2–16,1	13,3–145,7
Veküronyum		
N	47	36
Medyan (dakika)	3,3	49,9
Aralık	1,4–68,4	46–312,7

Rutin Geriye Döndürme Orta Düzeyde Nöromüsküler Blok:

Diğer bir pivotal çalışmada, hastalar, roküronyum ya da veküronyum grubuna randomize edilmiştir. Roküronyum ya da Veküronyumun son dozundan sonra, T2' nin yeniden ortaya çıkması durumunda, randomize olarak 2 mg/kg sugammadex ya da 50 mikrogram/kg neostigmin uygulanmıştır. Sugammadex ya da neostigmin uygulamasının başlangıcından 0,9' luk T4/T1 oranının geri kazanımına kadar geçen süre aşağıdaki gibidir:

Tablo 4: Roküronyum ya da Veküronyum Uygulamasından Sonra T2'nin Yeniden Ortaya Çıkması Durumunda Sugammadex ya da Neostigmin Uygulamasından 0,9'luk T4/T1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromüsküler Blok Ajanı	Tedavi Rejimi	
	Sugammadex (2-mg/kg)	Neostigmin (50 mikrogram /kg)
Roküronyum		
N	48	48
Medyan (dakika)	1,4	17,6
Aralık	0,9–5,4	3,7–106,9
Veküronyum		
N	48	45
Medyan (dakika)	2,1	18,9
Aralık	1,2–64,2	2,9–76,2

Roküronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun sugammadex ile geriye döndürülmesi, cis-atraküryum kaynaklı nöromüsküler bloğun neostigmin ile geriye döndürülmesi ile karşılaştırılmıştır. T2'nin yeniden ortaya çıkması durumunda, 2 mg/kg sugammadex ya da 50

mikrogram/kg neostigmin dozu uygulanmıştır. Sugammadeks, cis-atraküryum kaynaklı nöromüsküler bloğun neostigmin ile geriye döndürülmesi ile karşılaştırıldığında roküronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesini daha hızlı sağlamıştır.

Tablo 5: Roküronyum ya da Cis-atraküryum Uygulamasından Sonra T2'nin Yeniden Ortaya Çıkması Durumunda Sugammadeks ya da Neostigmin Uygulamasından 0,9' luk T4/T1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromüsküler Blok Ajanı	Tedavi Rejimi	
	Roküronyum ve Sugammadeks (2 mg/kg)	Cis-atraküryum ve Neostigmin (50 mikrogram /kg)
N	34	39
Medyan (dakika)	1,9	7,2
Aralık	0,7–6,4	4,2–28,2

Acil Geriye Döndürme:

Süksinilkolin kaynaklı nöromüsküler bloğun geri kazanımına kadar geçen süre (1 mg/kg), Roküronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun sugammadeks (16 mg/kg, 3 dakika sonra) ile geri kazanımına kadar geçen süre (1,2 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Roküronyum ya da Sugammadeks ya da Süksinilkolin Uygulamasından %10 T1 Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromüsküler Blok Ajanı	Tedavi Rejimi	
	Roküronyum ve Sugammadeks (16 mg/kg)	Süksinilkolin (1 mg/kg)
N	55	55
Medyan (dakika)	4,2	7,1
Aralık	3,5–7,7	3,7–10,5

Birleştirilmiş analizde, 1,2 mg/kg roküronyum bromür sonrasında 16 mg/kg sugammadeks için nöromüsküler bloktaki aşağıdaki geri dönüş süreleri bildirilmiştir:

Tablo 7: Roküronyumdan 3 Dakika Sonra Sugammadeks Uygulamasından 0,9, 0,8 ya da 0,7'lik T4/T1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

	0,9 T4/T1	0,8 T4/T1	0,7 T4/T1
N	65	65	65
Medyan (dakika)	1,5	1,3	1,1
Aralık	0,5–14,3	0,5–6,2	0,5–3,3

Böbrek Yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliğinin olduğu ve olmadığı cerrahi hastalarında yapılan iki açık etiketli

çalışmada sugammadexsin etkililik ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaların birinde, 1-2 PTC'de roküronyum ile indüklenen bloğu takiben sugammadex uygulanmıştır (4 mg/kg; N=68); diğer çalışmada sugammadex T2 yeniden ortaya çıktığında uygulanmıştır (2 mg/kg; N=30). Böbrek yetmezliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda nöromüsküler bloğun iyileşmesi biraz daha uzun sürmüştür. Bu çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği için rezidüel blok ya da yeniden ortaya çıkan nöromüsküler blok bildirilmemiştir.

Morbid obez hastalar:

Roküronyumun veya veküronyumun neden olduğu orta veya derin nöromüsküler blokajdan geri dönüş süresi morbid obez (vücut kitle endeksi ≥ 40 kg/m²) tanılı 188 hastanın katıldığı bir çalışmayla araştırılmıştır. Blok seviyesine uygun olarak rastgele, çift kör bir şekilde gerçek vücut ağırlığı veya ideal vücut ağırlığına göre dozlanan hastalar, 2 mg/kg veya 4 mg/kg sugammadex almıştır. Blok derinliği ve nöromüsküler bloke edici ajan doğrultusunda havuzlanmış verilerde, ideal vücut ağırlığına göre dozlanan hastalar ile karşılaştırıldığında (3,3 dakika), gerçek vücut ağırlığına göre dozlanan hastalarda (1,8 dakika) 0,9'luk bir dörtlü uyarı(TOF) oranına geri dönme medyan süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha hızlı bulunmuştur (p <0,0001).

Pediyatrik popülasyon:

Roküronyum veya veküronyum tarafından indüklenen nöromüsküler blokajı tersine çeviren bir ajan olarak neostigmine karşı sugammadexsin güvenliliği ve etkililiği yaşları 2 ila <17 arasında olan 288 hastalık bir çalışmayla araştırılmıştır. Neostigmin grubuna kıyasla sugammadexs 2 mg/kg grubunda orta düzeyde bloktan $\geq 0,9$ TOF oranına iyileşme anlamlı olarak daha hızlıydı (geometrik ortalama 2 mg/kg sugammadexs için 1,6 dakika ve neostigmin için 7,5 dakika, geometrik ortalamaların oranı 0,22, 95 % GA (0,16, 0,32), (p<0,0001)). Sugammadexs 4 mg/kg, yetişkinlerde gözlenen sonuçlara benzer şekilde, geometrik ortalama 2 dakika ile derin bloğu tersine çevirmiştir. Bu etkiler, çalışılan tüm yaş grupları (2 ila <6; 6 ila <12; 12 ila <17 yaş) ve hem roküronyum hem de veküronyum için tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.2).

Ciddi sistemik hastalığı olan hastalar:

ASA Sınıf 3 veya 4 olarak değerlendirilen 331 hastalık bir çalışma, sugammadexs uygulamasından sonra tedaviyle ortaya çıkan aritmilerin (sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi veya diğer kardiyak aritmiler) insidansını araştırmıştır.

Sugammadexs (2 mg/kg, 4 mg/kg veya 16 mg/kg) alan hastalarda, tedaviyle ortaya çıkan aritmilerin insidansı genellikle neostigmin (50 mikrogram/kg ila 5 mg maksimum doza kadar) + glikopirolata (10 mikrogram/kg ila 1 mg maksimum doza kadar) benzerdi. ASA Sınıf 3 ve 4 hastalarındaki advers reaksiyon profili, genel olarak havuzlanmış Faz 1 ila 3 çalışmalarındaki yetişkin hastalarınkine benzerdi; bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Sugammadexin farmakokinetik parametreleri, komplekse bağlı olan ve komplekse bağlı olmayan sugammadex konsantrasyonlarının toplamından yola çıkılarak hesaplanmıştır. Anestezi altındaki gönüllülerde klerens ve dağılım hacmi gibi farmakokinetik parametrelerin komplekse bağlı olan ve komplekse bağlı olmayan sugammadexte aynı olduğu kabul edilmektedir.

Dağılım:

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkin hastalarda sugammadexin gözlenen kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 11-14 litredir (klasik, kompartman dışı farmakokinetik analize dayanarak). Erkek insan plazması ve tüm kan kullanılarak in vitro olarak gösterildiği üzere ne sugammadex ne de sugammadex ve roküronyum kompleksi plazma proteinleri veya eritrositlere bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Preklinik ve klinik çalışmalarda, sugammadexin herhangi bir metaboliti gözlenmemiştir ve eliminasyon yolu olarak ürünün değişmeden yalnızca böbrek yoluyla atıldığı gözlenmiştir.

Eliminasyon:

Böbrek fonksiyonu normal olan, anestezi altındaki yetişkin hastalarda sugammadexin efektif yarı ömrü yaklaşık 2 saat ve hesaplanan plazma klerensi yaklaşık 88 mL/dak'dır. Bir kütle denge çalışmasında, dozun %90'dan fazlasının 24 saat içinde atıldığı gösterilmiştir. En az %95'i değişmeden atılan sugammadex katkı sağlayan dozun %96'sı idrarla atılmıştır. Feçes ya da ekspire edilen hava ile atılım dozun %0,02'sinden azdır. Sugammadexin sağlıklı gönüllülere uygulanması, kompleks halindeki roküronyumun artan renal eliminasyonu ile sonuçlanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sugammadex 1-16 mg/kg doz aralığında, IV bolus dozunda uygulandığında lineer kinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği ve yaş:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla normal böbrek fonksiyonuna sahip hastaları karşılaştıran bir farmakokinetik çalışmada, plazmadaki sugammadex düzeyleri doz uygulamasından sonra en azından ilk saat boyunca benzer olmuştur ve ardından, kontrol grubunda düzeyler daha hızlı azalmıştır. Sugammadex toplam maruziyet süresi uzamıştır ve şiddetli böbrek yetmezliğine sahip hastalarda 17 kat daha yüksek bir maruziyete yol açmıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozdan sonra en az 48 saat süreyle sugammadexin düşük konsantrasyonları saptanabilir.

Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığı ikinci bir çalışmada, sugammadexs klerensi böbrek fonksiyonu azaldıkça giderek azalmış ve yarı ömür ($t_{1/2}$) giderek uzamıştır. Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda maruz kalım sırasıyla 2 kat ve 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dozdan sonraki 7. günden sonra sugammadexs konsantrasyonları saptanamaz hale gelmiştir.

Tablo 8: Kompartmanlı modellemeye (üç kompartmanlı) dayanarak sugammadexsin öngörülen farmakokinetik parametreleri yaş grubuna ve böbrek fonksiyonuna göre aşağıda gösterilmektedir:

Seçilmiş hasta özellikleri				Öngörülen ortalama FK parametreleri (CV*%)		
Demografik özellikler Yaş Vücut ağırlığı	Böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi, mL/dak)			Klerens, (mL/dak)	Kararlı durumda dağılım hacmi, litre (L)	Eliminasyon yarı ömrü(saat)
Yetişkin 40 yaş 75 kg	Normal		100	88 (24)	13	2 (22)
	Bozulmuş	Hafif	50	47 (25)	14	4 (22)
		Orta	30	28 (24)	14	7 (23)
		Şiddetli	10	8 (25)	15	24 (25)
Yaşlı 75 yaş 75 kg	Normal		80	70 (24)	13	3 (21)
	Bozulmuş	Hafif	50	46 (25)	14	4 (23)
		Orta	30	28 (25)	14	7 (23)
		Şiddetli	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolesan 15 yaş 56 kg	Normal		95	72 (25)	10	2 (21)
	Bozulmuş	Hafif	48	40 (24)	11	4 (23)
		Orta	29	24 (24)	11	6 (24)
		Şiddetli	10	7 (25)	11	22 (25)
Orta çocukluk 9 yaş 29 kg	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
	Bozulmuş	Hafif	30	21 (24)	6	4 (22)
		Orta	18	12 (25)	6	7 (24)
		Şiddetli	6	3 (26)	6	25 (25)
Erken çocukluk 4 yaş 16 kg	Normal		39	24 (25)	3	2 (22)
	Bozulmuş	Hafif	19	11 (25)	3	4 (23)
		Orta	12	6 (25)	3	7 (24)
		Şiddetli	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=Varyasyon katsayısı

Cinsiyet:

Cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir.

İrk:

Japon ve beyaz ırktan sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir çalışmada, farmakokinetik parametrelerde klinik açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Sınırlı veriler siyah ya da Afrika kökenli Amerikalılarda farmakokinetik parametrelerde farklılıklara işaret etmemektedir.

Vücut Ağırlığı:

Yetişkin ve yaşlı hastaların popülasyon farmakokinetik analizi, klerens ve dağılım hacmi ile vücut ağırlığı arasında klinik açıdan önemli bir ilişki ortaya koymamıştır.

Obezite:

Morbid obez hastalarda yapılan bir klinik çalışmada, sugammadexs 2 mg/kg ve 4 mg/kg olarak gerçek vücut ağırlığına (n=76) veya ideal vücut ağırlığına (n=74) göre dozlanmıştır. Gerçek vücut ağırlığı veya ideal vücut ağırlığına göre uygulamanın ardından sugammadexs maruziyeti doza bağlı, doğrusal artış göstermiştir. Morbid obez hastalar ve genel popülasyon arasında farmakokinetik parametrelerde klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite potansiyeli ve üreme toksisitesi, lokal tolerans ya da kan ile geçimliliği içeren geleneksel çalışmalara dayanılarak insanlara yönelik özel bir tehlikenin olmadığını ortaya koymuştur.

Klinik öncesi türlerde sugammadexs hızla vücuttan uzaklaştırılır ancak genç sıçanların kemiklerinde ve dişlerinde rezidüel sugammadexs gözlenmiştir. Genç yetişkin ve olgun sıçanlarda yapılan klinik öncesi çalışmalar sugammadexsin diş rengini veya kemik kalitesini, kemik yapısını veya kemik metabolizmasını olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Sugammadexs kırık onarımı ve kemiğin yeniden modellenmesi üzerinde hiçbir etki göstermez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit %3,7 (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6'da bahsedilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Verapamil, ondansetron ve ranitidin ile fiziksel geçimsizlik bildirilmiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Ürün; %0,9 NaCl çözeltisi; %0,9 NaCl ve %5 dekstroz çözeltisi; %0,45 NaCl ve %2,5 Dekstroz çözeltisi; %5 Dekstroz çözeltisi; Ringer laktat çözeltisi; Ringer çözeltisi ile seyreltilebilir.

İlk kez açıldıktan ve seyreltikten sonra, 2°C-25°C’de 48 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilen ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcı/uygulayıcının ve seyreltme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıysa genellikle 2°C ile 8°C’de 24 saatten fazla değildir. Açılan ampul tek kullanımlıktır ve hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için ampul dış karton kutunun içerisinde saklanmalıdır.

Seyreltilen ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Isı ile kapatılan hidrolitik dirençli borosilikat tip I Ph. Eur. cam huni halkalı amber renkli ampulde bulunan tek kullanımlık enjeksiyon. Kapak kısmı halka işaretli yerinden kırılarak açılır.

2 mL’lik amber renkli (10 ampul) sunumlar halinde ambalajlanmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

SUGAVER damar yolundan devam eden infüzyona belirtilen intravenöz çözeltilerle birlikte enjekte edilebilir: 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür, glukoz 50 mg/mL (%5), (%5) sodyum klorür, 4,5 mg/mL (%0,45) ve glukoz 25 mg/mL (%2,5), Ringer laktat çözeltisi, Ringer çözeltisi, glukoz (50 mg/mL) (%5) sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9)

SUGAVER ve diğer ilaçların uygulanması arasında, damar yolu uygun şekilde yıkanmalıdır (ör: %0,9 sodyum klorür).

Pediyatrik popülasyonda kullanım:

Pediyatrik hastalarda SUGAVER 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür kullanılarak 10 mg/mL’ye dilüe edilebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İlaç A. Ş.

Beykoz / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/109

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ