

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bridion 100 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml περιέχει νατριούχο sugammadex ισοδύναμο με 100 mg sugammadex.

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει νατριούχο sugammadex ισοδύναμο με 200 mg sugammadex.

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει νατριούχο sugammadex ισοδύναμο με 500 mg sugammadex.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε ml περιέχει έως 9,7 mg νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Η τιμή pH είναι μεταξύ 7 και 8 και η ωσμωγραμμομοριακότητα είναι μεταξύ 300 και 500 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλείται από το ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο σε ενήλικες.

Για τον παιδιατρικό πληθυσμό: το sugammadex συνιστάται μόνο για την απλή αναστροφή αποκλεισμού που έχει προκληθεί από το ροκουρόνιο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2 έως 17 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το sugammadex πρέπει να χορηγείται μόνο από τον αναισθησιολόγο ή υπό την επίβλεψή του.

Συνιστάται η χρήση μιας κατάλληλης τεχνικής παρακολούθησης του νευρομυϊκού αποκλεισμού, για να παρακολουθείται η επαναφορά του νευρομυϊκού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συνιστώμενη δόση sugammadex εξαρτάται από το επίπεδο του νευρομυϊκού αποκλεισμού, που πρόκειται να αναστραφεί.

Η συνιστώμενη δόση δεν εξαρτάται από το φαρμακευτικό σχήμα αναισθησίας.

Το sugammadex μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αναστραφούν διαφορετικά επίπεδα νευρομυϊκού αποκλεισμού, που προκλήθηκαν από το ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο:

Ενήλικες

Απλή αναστροφή:

Συνιστάται η χορήγηση δόσης 4 mg/kg sugammadex, εάν η ανάνηψη έχει φθάσει σε τουλάχιστον 1-2 μετατετανικές μετρήσεις (PTC) μετά από αποκλεισμό, που προκλήθηκε από ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 είναι περίπου 3 λεπτά (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δόση των 2 mg/kg sugammadex συνιστάται αν έχει παρατηρηθεί αυτόματη ανάνηψη έως τουλάχιστον την επανεμφάνιση του T_2 , μετά από αποκλεισμό, που προκλήθηκε από ροκουρόνιο ή

βεκουρόνιο. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 είναι περίπου 2 λεπτά (βλ. παράγραφο 5.1).

Η χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων για την απλή αναστροφή θα οδηγήσει σε ελαφρά γρηγορότερο διάμεσο χρόνο έως την ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 για το νευρομυϊκό αποκλεισμό, που προκαλείται από το ροκουρόνιο, σε σύγκριση με το νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από το βεκουρόνιο (βλ. παράγραφο 5.1).

Άμεση αναστροφή αποκλεισμού που έχει προκληθεί από το ροκουρόνιο:

Αν υπάρχει κλινική ανάγκη για άμεση αναστροφή μετά από την χορήγηση του ροκουρόνιου, συνιστάται δόση sugammadex 16 mg/kg. Όταν χορηγείται δόση sugammadex 16 mg/kg 3 λεπτά μετά από μια δόση εφόδου (bolus) βρωμιούχου ροκουρόνιου 1,2 mg/kg, μπορεί να αναμένεται ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 σε 1,5 λεπτά περίπου (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν δεδομένα, ώστε να συνιστάται η χρήση του sugammadex για την άμεση αναστροφή μετά από αποκλεισμό που προκλήθηκε από βεκουρόνιο.

Επαναχορήγηση του sugammadex:

Στην εξαιρετική περίπτωση επανεμφάνισης του νευρομυϊκού αποκλεισμού μετεγχειρητικά (βλ. παράγραφο 4.4) μετά από αρχική δόση 2 mg/kg ή 4 mg/kg sugammadex, συνιστάται μια επαναληπτική δόση των 4 mg/kg sugammadex. Μετά από τη δεύτερη δόση του sugammadex ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για να εξακριβωθεί η επιστροφή της νευρομυϊκής λειτουργίας στα φυσιολογικά πλαίσια.

Επαναχορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου μετά από το sugammadex:

Για τους χρόνους αναμονής για την επαναχορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου μετά την αναστροφή με το sugammadex, βλ. παράγραφο 4.4.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η χρήση του sugammadex σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που χρειάζονται αιμοδιύλιση ($CrCl < 30$ ml/min)) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν παρέχουν επαρκείς πληροφορίες για την ασφάλεια, ώστε να υποστηρίξουν τη χρήση του sugammadex σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Για την ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 και < 80 ml/min): οι συνιστώμενες δόσεις είναι ίδιες με εκείνες για τους ενήλικες χωρίς νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Μετά τη χορήγηση του sugammadex στην επανεμφάνιση του T_2 μετά από αποκλεισμό, που έχει προκληθεί από ροκουρόνιο, ο διάμεσος χρόνος έως την ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 για τους ενήλικες (18-64 ετών) ήταν 2,2 λεπτά, σε ηλικιωμένους (65-74 ετών) ήταν 2,6 λεπτά και σε πολύ ηλικιωμένους ενήλικες (75 ετών και άνω) ήταν 3,6 λεπτά. Ακόμη κι αν οι χρόνοι ανάνηψης σε ηλικιωμένους τείνουν να είναι βραδύτεροι, πρέπει να ακολουθούνται οι ίδιες συνιστώμενες δόσεις με εκείνες για τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.4).

Παχύσαρκοι ασθενείς:

Σε παχύσαρκους ασθενείς, η δόση του sugammadex πρέπει να βασίζεται στο πραγματικό βάρος σώματος. Πρέπει να εφαρμόζονται οι ίδιες συνιστώμενες δόσεις με εκείνες για τους ενήλικες.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του sugammadex σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή όταν η ηπατική δυσλειτουργία συνοδεύεται από θρομβοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Για την ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία: δεδομένου ότι το sugammadex απεκκρίνεται κυρίως δια των νεφρών δεν απαιτούνται ρυθμίσεις της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα (μόνο μια μελέτη αναστροφής αποκλεισμού που είχε προκληθεί από το ροκουρόνιο σε επανεμφάνιση του T₂).

Παιδιά και έφηβοι:

Για την **απλή** αναστροφή από αποκλεισμό που προκλήθηκε από ροκουρόνιο, σε επανεμφάνιση του T₂ σε παιδιά και εφήβους (2-17 ετών), συνιστάται δόση 2 mg/kg sugammadex.

Το Bridion 100 mg/ml μπορεί να αραιωθεί στα 10 mg/ml, ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια της χορήγησης της δόσης στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 6.6).

Άλλες περιπτώσεις απλής αναστροφής δεν έχουν διερευνηθεί και συνεπώς η χορήγηση δεν συνιστάται έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.

Η **άμεση** αναστροφή σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διερευνηθεί και για αυτό δεν συνιστάται έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.

Τελειόμηνα νεογνά και βρέφη:

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του sugammadex σε βρέφη (30 ημερών έως 2 ετών) και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε τελειόμηνα νεογνά (μικρότερα των 30 ημερών). Συνεπώς δεν συνιστάται η χορήγηση του sugammadex σε τελειόμηνα νεογνά και βρέφη έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το sugammadex πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ως εφάπαξ δόση εφόδου. Η δόση εφόδου πρέπει να χορηγηθεί ταχέως, μέσα σε 10 δευτερόλεπτα, σε υφιστάμενη ενδοφλέβια γραμμή (βλ. παράγραφο 6.6). Σε κλινικές δοκιμές το sugammadex έχει χορηγηθεί μόνο ως εφάπαξ δόση εφόδου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως συνηθίζεται στην πρακτική μετά από την αναισθησία, έπειτα από νευρομυϊκό αποκλεισμό, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενή κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο για ανεπιθύμητα συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της επανεμφάνισης του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την ανάνηψη:

Είναι υποχρεωτική η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών με μηχανικό αερισμό έως ότου να αποκατασταθεί η επαρκής αυτόματη αναπνοή, μετά από αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Ακόμη κι αν η ανάνηψη από το νευρομυϊκό αποκλεισμό είναι πλήρης, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στην περί- και μετεγχειρητική περίοδο είναι δυνατόν να καταστείλουν την αναπνευστική λειτουργία και συνεπώς είναι δυνατόν να εξακολουθεί να είναι απαραίτητη η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με μηχανικό αερισμό.

Αν, μετά από την αφαίρεση του σωλήνα, επανεμφανισθεί νευρομυϊκός αποκλεισμός, πρέπει να παρέχεται επαρκής υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με αερισμό.

Επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού:

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα που έλαβαν ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο, όπου το sugammadex χορηγήθηκε χρησιμοποιώντας μια δόση σημασμένη για το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού, μια επίπτωση της τάξης του 0,20% παρατηρήθηκε για την επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με βάση την νευρομυϊκή παρακολούθηση ή τα κλινικά στοιχεία. Η χρήση χαμηλότερων των συνιστώμενων δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο κίνδυνο επανεμφάνισης του νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά την αρχική αναστροφή και δεν συνιστάται (βλ παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Επιδράσεις στην αιμόσταση:

Σε μία μελέτη σε εθελοντές οι δόσεις των 4 mg/kg και των 16 mg/kg sugammadex είχαν ως αποτέλεσμα μέγιστες μέσες παρατάσεις του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) κατά 17 και 22% αντίστοιχα και της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης του χρόνου προθρομβίνης [PT(INR)] κατά 11 και 22% αντίστοιχα. Αυτές οι περιορισμένες μέσες παρατάσεις του aPTT και του PT(INR) ήταν μικρής διάρκειας (≤ 30 λεπτά). Σύμφωνα με την κλινική βάση δεδομένων (N=3.519) και με μια συγκεκριμένη μελέτη σε 1184 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου/αντικατάστασης μείζονος άρθρωσης, δεν υπήρξε κλινικά συσχετιζόμενη επίδραση του sugammadex 4 mg/kg μόνου του ή σε συνδυασμό με αντιπηκτικά στη συχνότητα εμφάνισης περι- ή μετά-εγχειρητικών αιμορραγικών επιπλοκών.

Σε *in vitro* πειράματα παρατηρήθηκε μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (παράταση του aPTT και του PT) με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, μικρού μοριακού βάρους ηπαρινοειδή, ριβαροξαμπάνη και δαβιγατράνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συνήθη μετεγχειρητική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή αυτή η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση δεν είναι κλινικά συναφής. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του sugammadex σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή για μία προϋπάρχουσα ή συν-νοσηρή κατάσταση.

Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ένας αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στους ασθενείς:

- με κληρονομική έλλειψη βιταμίνης K παράγοντας που επηρεάζει την πηκτικότητα,
- με προϋπάρχουσες παθήσεις της πηκτικότητας,
- υπό θεραπεία με παράγωγα κουμαρίνης και INR πάνω από 3,5,
- που χρησιμοποιούν αντιπηκτικά και οι οποίοι λαμβάνουν μία δόση sugammadex 16 mg/kg.

Εάν υπάρχει ιατρική ανάγκη να χορηγηθεί sugammadex σε αυτούς τους ασθενείς ο αναισθησιολόγος χρειάζεται να αποφασίσει εάν τα οφέλη είναι πιο σημαντικά από τον πιθανό κίνδυνο για αιμορραγικές επιπλοκές λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό των ασθενών σε αιμορραγικά επεισόδια και τον τύπο της προγραμματισμένης επέμβασης. Εάν χορηγηθεί sugammadex σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται παρακολούθηση των παραμέτρων αιμόστασης και πηκτικότητας.

Χρόνοι αναμονής για την επαναχορήγηση παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά την αναστροφή με το sugammadex:

Επαναχορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου μετά από απλή αναστροφή (έως 4 mg/kg sugammadex):

Ελάχιστος χρόνος αναμονής	Παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού και δόση που πρέπει να χορηγηθεί
5 λεπτά	1,2 mg/kg ροκουρόνιο
4 ώρες	0,6 mg/kg ροκουρόνιο ή 0,1 mg/kg βεκουρόνιο

Η έναρξη του νευρομυϊκού αποκλεισμού ενδέχεται να παραταθεί έως περίπου 4 λεπτά και η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού ενδέχεται να ελαττωθεί έως περίπου 15 λεπτά μετά από την επαναχορήγηση ροκουρόνιου 1,2 mg/kg μέσα σε 30 λεπτά από την χορήγηση του sugammadex..

Με βάση φαρμακοκινητική μοντελοποίηση, ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία για την επαναχρησιμοποίηση 0,6 mg/kg ροκουρόνιου ή 0,1 mg/kg βεκουρόνιου μετά από απλή αναστροφή με το sugammadex θα πρέπει να είναι 24 ώρες. Εάν απαιτείται μικρότερος χρόνος αναμονής, η δόση ροκουρόνιου για έναν νέο νευρομυϊκό αποκλεισμό θα πρέπει να είναι 1,2 mg/kg.

Επαναχορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου μετά από άμεση αναστροφή (16 mg/kg sugammadex):
Για τις πολύ σπάνιες περιπτώσεις όπου αυτή μπορεί να απαιτείται, προτείνεται χρόνος αναμονής 24 ωρών.

Αν απαιτείται νευρομυϊκός αποκλεισμός πριν να έχει παρέλθει ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής, πρέπει να χρησιμοποιείται ένας **μη στεροειδής παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού**. Η έναρξη δράσης ενός αποπολωτικού παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού ενδέχεται να είναι πιο αργή από

όσο αναμένεται, επειδή ένα σημαντικό κλάσμα των μετασυναπτικών νικοτινικών υποδοχέων μπορεί να είναι ακόμα δεσμευμένο από τον παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Το sugammadex δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρήζουν αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελαφρά αναισθησία:

Σε κλινικές δοκιμές, όταν ο νευρομυϊκός αποκλεισμός αναστράφηκε σκόπιμα στο μέσον της αναισθησίας, παρατηρήθηκαν περιστασιακά σημεία ελαφράς αναισθησίας (μετακίνηση, βήχας, μορφασμοί και εκμύζηση του τραχειακού σωλήνα).

Αν αναστραφεί ο νευρομυϊκός αποκλεισμός ενώ συνεχίζεται η αναισθησία, πρέπει να χορηγηθούν πρόσθετες δόσεις αναισθητικού και/ή οπιοειδούς, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Έντονη βραδυκαρδία:

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί έντονη βραδυκαρδία εντός λεπτών μετά τη χορήγηση sugammadex για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Η βραδυκαρδία μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή. (Βλ. παράγραφο 4.8.) Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αιμοδυναμικές μεταβολές κατά τη διάρκεια και μετά την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Θα πρέπει να χορηγείται αγωγή με αντιχολινεργικούς παράγοντες, όπως η ατροπίνη, εάν παρατηρηθεί κλινικά σημαντική βραδυκαρδία.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το sugammadex δεν μεταβολίζεται ούτε απεκκρίνεται δια του ήπατος. Για το λόγο αυτό δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αποκλειστικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή. Σε περίπτωση που η ηπατική δυσλειτουργία συνοδεύεται από θρομβοπάθεια, βλ. τις πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις στην αιμόσταση.

Χρήση σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ):

Το sugammadex δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο σε πλαίσια ΜΕΘ.

Χρήση για την αναστροφή νευρομυϊκού αποκλεισμού από παράγοντες εκτός από το ροκουρόνιο και το βεκουρόνιο:

Το sugammadex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να αναστραφεί αποκλεισμός που προκλήθηκε από **μη στεροειδείς** παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, όπως οι ενώσεις σουκκινυλοχολίνης ή βενζυλισκοκινολινίου.

Το sugammadex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αναστροφή νευρομυϊκού αποκλεισμού, που έχει προκληθεί από **στεροειδείς** παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού άλλους εκτός από το ροκουρόνιο και το βεκουρόνιο, αφού δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφαλείας για τις περιπτώσεις αυτές. Για την αναστροφή του αποκλεισμού, που έχει προκληθεί από πανκουρόνιο, διατίθενται περιορισμένα δεδομένα, αλλά συνιστάται να μην χρησιμοποιείται το sugammadex στην περίπτωση αυτή.

Καθυστερημένη ανάνηψη:

Οι καταστάσεις που συνδέονται με παρατεταμένο χρόνο κυκλοφορίας, όπως καρδιαγγειακή νόσος, μεγάλη ηλικία (βλ. παράγραφο 4.2 για τον χρόνο έως την ανάνηψη σε ηλικιωμένους), ή οιδηματώδης κατάσταση (π.χ. σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία), είναι δυνατόν να σχετίζονται με μεγαλύτερους χρόνους ανάνηψης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο:

Οι γιατροί πρέπει να είναι έτοιμοι για το ενδεχόμενο αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων) και να παίρνουν τις αναγκαίες προφυλάξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει έως 9,7 mg νατρίου. Μια δόση με 23 mg νατρίου θεωρείται ουσιαστικά «ελεύθερη νατρίου». Αν απαιτείται να χορηγηθούν περισσότερα από 2,4 ml διαλύματος, αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι πληροφορίες σε αυτή την παράγραφο βασίζονται στη συγγένεια δέσμωσης ανάμεσα στο sugammadex και σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, σε μη-κλινικά πειράματα, σε κλινικές μελέτες και σε προσομοιώσεις χρήσης μοντέλου και λαμβάνοντας υπόψη τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις των παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού και τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού και το sugammadex. Με βάση αυτά τα στοιχεία, καμία κλινικά σημαντική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται, με εξαίρεση τα ακόλουθα:

Για την τορεμιφένη και το φουσιδικό οξύ αλληλεπιδράσεις λόγω εκτόπισης δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθούν (αναμένονται μη κλινικής σημασίας αλληλεπιδράσεις δέσμωσης).

Για τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση δέσμωσης (δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις λόγω εκτόπισης).

Αλληλεπιδράσεις που ενδεχομένως επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του sugammadex (αλληλεπιδράσεις εκτόπισης):

Λόγω της χορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων μετά από το sugammadex, θεωρητικά το ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο μπορεί να εκτοπιστεί από το sugammadex. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να παρατηρηθεί επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Σε αυτήν την κατάσταση, πρέπει να παρέχεται αερισμός στον ασθενή. Η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος που προκάλεσε την εκτόπιση θα πρέπει να τερματιστεί στην περίπτωση έγχυσης. Σε καταστάσεις όπου μπορούν να αναμένονται δυνητικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία επανεμφάνισης του νευρομυϊκού αποκλεισμού (περίπου επί 15 λεπτά) μετά από την παρεντερική χορήγηση ενός άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, η οποία πραγματοποιείται εντός περιόδου 7,5 ωρών μετά από τη χορήγηση του sugammadex.

Τορεμιφένη:

Για την τορεμιφένη, η οποία έχει σχετικά υψηλή συγγένεια δέσμωσης για το sugammadex και για την οποία μπορεί να υπάρχουν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μερική εκτόπιση του βεκουρόνιου ή του ροκουρόνιου από το σύμπλοκο με το sugammadex. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9 μπορεί συνεπώς να καθυστερήσει σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τορεμιφένη την ίδια ημέρα της χειρουργικής επέμβασης.

Ενδοφλέβια χορήγηση φουσιδικού οξέος:

Η χρήση του φουσιδικού οξέος κατά την προ-εγχειρητική φάση είναι δυνατόν να προκαλέσει μερική καθυστέρηση στην ανάκτηση του λόγου T_4/T_1 στην τιμή 0,9. Δεν αναμένεται επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού στη μετεγχειρητική φάση, από τη στιγμή που ο ρυθμός έγχυσης του φουσιδικού οξέος είναι πάνω από ένα διάστημα μερικών ωρών και τα επίπεδα στο αίμα είναι συνολικά πάνω από 2-3 ημέρες. Για επαναχορήγηση του sugammadex βλ. παράγραφο 4.2.

Αλληλεπιδράσεις που ενδεχομένως επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (αλληλεπιδράσεις δέσμωσης):

Λόγω της χορήγησης του sugammadex, συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να καταστούν λιγότερο αποτελεσματικά, εξαιτίας της μείωσης των συγκεντρώσεων (ελευθέρου προϊόντος) στο πλάσμα. Εάν παρατηρηθεί μια τέτοια κατάσταση, συνιστάται στον κλινικό γιατρό να εξετάσει την επαναχορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, τη χορήγηση ενός θεραπευτικά ισοδύναμου φαρμακευτικού προϊόντος (κατά προτίμηση από διαφορετική χημική κατηγορία) και/ή την εφαρμογή μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων, ανάλογα με την περίπτωση.

Ορμονικά αντισυλληπτικά:

Η αλληλεπίδραση μεταξύ 4 mg/kg sugammadex και ενός προγεσταγόνου προβλεπόταν ότι θα οδηγούσε σε μείωση της έκθεσης στο προγεσταγόνο (34% της AUC) σε επίπεδο παρόμοιο με την μείωση που παρατηρείται όταν η ημερήσια δόση ενός από του στόματος αντισυλληπτικού ληφθεί με καθυστέρηση 12 ωρών, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας. Για τα οιστρογόνα, η δράση αυτή αναμένεται να είναι ασθενέστερη. Συνεπώς η χορήγηση μια δόσης εφόδου του sugammadex θεωρείται ότι είναι ισοδύναμη με την παράλειψη μιας ημερήσιας δόσης **από του στόματος** στεροειδούς αντισυλληπτικού (είτε συνδυασμένου ή μόνο προγεσταγόνου). Αν το sugammadex χορηγηθεί την ίδια ημέρα, που λαμβάνεται ένα από του στόματος αντισυλληπτικό, ανατρέξτε στις συστάσεις που αφορούν την παράλειψη δόσης στο φύλλο οδηγιών του από του στόματος αντισυλληπτικού. Στην περίπτωση **μη λαμβανομένων από το στόμα** ορμονικών αντισυλληπτικών, η ασθενής πρέπει να χρησιμοποιήσει μια επιπλέον μη ορμονική αντισυλληπτική μέθοδο για τις επόμενες 7 ημέρες και να ανατρέξει στις οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσεως του προϊόντος.

Αλληλεπιδράσεις λόγω της παρατεταμένης επίδρασης του ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου:

Όταν φαρμακευτικά προϊόντα που ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό χρησιμοποιούνται κατά την μετεγχειρητική περίοδο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανότητα επανεμφάνισης του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου για τον κατάλογο των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων που ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί μηχανικό αερισμό και επαναχορήγηση του sugammadex (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις:

Γενικά το sugammadex δεν επηρεάζει τις εργαστηριακές εξετάσεις, με πιθανή εξαίρεση τη μέτρηση της προγεστερόνης στον ορό. Η επίδραση σε αυτήν την εξέταση παρατηρείται σε συγκεντρώσεις sugammadex στο πλάσμα της τάξεως των 100 μικρογραμμαρίων/ml (μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα ύστερα από δόση εφόδου 8 mg/kg).

Σε μία μελέτη σε εθελοντές δόσεις των 4 mg/kg και των 16 mg/kg sugammadex είχαν ως αποτέλεσμα μέγιστες μέσες παρατάσεις του aPTT κατά 17 και 22% αντίστοιχα και του PT(INR) κατά 11 και 22% αντίστοιχα. Αυτές οι περιορισμένες μέσες παρατάσεις του aPTT και του PT(INR) ήταν μικρής διάρκειας (≤ 30 λεπτά).

Σε *in vitro* πειράματα παρατηρήθηκε μία φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (παράταση του aPTT και του PT) με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, μικρού μοριακού βάρους ηπαρινοειδή, ριβαροξαμπάνη και δαβιγατράνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αναφερόμενες παραπάνω αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο sugammadex. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Η χορήγηση του sugammadex σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το sugammadex απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση του sugammadex στο μητρικό γάλα. Γενικά, η από του στόματος απορρόφηση των κυκλοδεξτρινών είναι χαμηλή και δεν αναμένεται επίδραση στο θηλάζον βρέφος

μετά από εφάπαξ δόση στην θηλάζουσα μητέρα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με sugammadex, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διερευνηθεί οι επιδράσεις του sugammadex στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε πειραματόζωα για την αξιολόγηση της γονιμότητας δεν αποκαλύπτουν επιβλαβείς επιδράσεις.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Bridion δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το Bridion χορηγείται ταυτόχρονα με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού και αναισθητικά σε χειρουργικούς ασθενείς. Η αιτιολογία των ανεπιθύμητων συμβάντων είναι συνεπώς δύσκολο να εκτιμηθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε χειρουργικούς ασθενείς ήταν βήχας, επιπλοκές αεραγωγών λόγω αναισθησίας, επιπλοκές αναισθησίας υπόταση θεραπευτικών χειρισμών και επιπλοκή θεραπευτικών χειρισμών (Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του sugammadex έχει αξιολογηθεί σε 3.519 μοναδικά άτομα μέσω μιας δεξαμενής βάσης δεδομένων ασφαλείας φάσεων I-III. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο όπου τα άτομα έλαβαν αναισθησία και/ή παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού (1.078 εκθέσεις ατόμων σε sugammadex έναντι 544 σε εικονικό φάρμακο). [Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητες	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Προτιμώμενοι όροι)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Βήχας
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Επιπλοκές αεραγωγών λόγω αναισθησίας Επιπλοκή αναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4) Υπόταση θεραπευτικών χειρισμών Επιπλοκή θεραπευτικών χειρισμών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο φάρμακο:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν εμφανισθεί σε ορισμένους ασθενείς και εθελοντές (για πληροφορίες σχετικά με τους εθελοντές, βλ. Πληροφορίες σχετικά με τους υγιείς εθελοντές παρακάτω). Στις κλινικές δοκιμές σε χειρουργικούς ασθενείς αυτές οι αντιδράσεις αναφέρθηκαν όχι συχνά και στις αναφορές μετά την κυκλοφορία η συχνότητα είναι μη γνωστή.

Αυτές οι αντιδράσεις ποίκιλαν από μεμονωμένες δερματικές αντιδράσεις έως σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις (δηλ. αναφυλαξία, αναφυλακτική καταπληξία) και έχουν εμφανισθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στο sugammadex.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν: έξαψη, κνίδωση, ερυθματώδες εξάνθημα, (σοβαρή) υπόταση, ταχυκαρδία, διόγκωση της γλώσσας, διόγκωση του φάρυγγα, βρογχόσπασμος και πνευμονικά αποφρακτικά συμβάματα. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να είναι μοιραίες.

Επιπλοκή αεραγωγών λόγω αναισθησίας

Οι επιπλοκές αεραγωγών λόγω αναισθησίας περιελάμβαναν άλμα στον ενδοτραχειακό σωλήνα, βήχα, ήπιο άλμα, αντίδραση διέγερσης κατά την διάρκεια του χειρουργείου, βήχα κατά την αναισθητική διαδικασία ή κατά την διάρκεια του χειρουργείου, ή σχετιζόμενη με την αναισθητική διαδικασία αυθόρμητη αναπνοή του ασθενούς.

Επιπλοκή αναισθησίας:

Επιπλοκές της αναισθησίας, ενδεικτικών της επαναφοράς της νευρομυϊκής λειτουργίας, περιλαμβάνουν την κίνηση ενός άκρου ή του σώματος ή βήχα κατά τη διάρκεια της αναισθητικής διαδικασίας ή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, μορφασμοί ή αναρρόφιση του ενδοτραχειακού σωλήνα. Βλ. παράγραφο 4.4 ελαφρά αναισθησία.

Επιπλοκή θεραπευτικών χειρισμών

Οι επιπλοκές θεραπευτικού χειρισμού περιελάμβαναν βήχα, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, κινητικότητα και αύξηση στον καρδιακό ρυθμό.

Έντονη βραδυκαρδία:

Μετά την κυκλοφορία, έχουν παρατηρηθεί μεμονωμένες περιπτώσεις έντονης βραδυκαρδίας και βραδυκαρδίας με καρδιακή ανακοπή, εντός λεπτών μετά τη χορήγηση sugammadex (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού:

Σε κλινικές μελέτες σε άτομα που έλαβαν ροκουρόνιο ή βεκουρόνιο, όπου το sugammadex χορηγήθηκε χρησιμοποιώντας μια δόση σημασμένη για το βάθος του νευρομυϊκού αποκλεισμού (N=2.022), μια επίπτωση της τάξης του 0,20% παρατηρήθηκε για την επανεμφάνιση του νευρομυϊκού αποκλεισμού με βάση την νευρομυϊκή παρακολούθηση ή τα κλινικά στοιχεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληροφορίες σχετικά με τους υγιείς εθελοντές:

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη διερευνήθηκε η επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο φάρμακο, σε υγιείς εθελοντές στους οποίους δόθηκαν έως 3 δόσεις εικονικού φαρμάκου (N=76), 4 mg/kg sugammadex (N=151) ή 16 mg/kg sugammadex (N=148). Οι αναφορές για υπονία υπερευαισθησίας υποβλήθηκαν σε μία επιτροπή για τυφλή αξιολόγηση. Η επίπτωση της αξιολογούμενης υπερευαισθησίας ήταν 1,3%, 6,6% και 9,5% για το εικονικό φάρμακο, για τις ομάδες 4 mg/kg sugammadex και 16 mg/kg sugammadex, αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν αναφορές αναφυλαξίας για το εικονικό φάρμακο ή για το sugammadex 4 mg/kg. Υπήρξε μια μεμονωμένη περίπτωση αξιολογούμενης αναφυλαξίας μετά την πρώτη δόση sugammadex 16 mg/kg. (επίπτωση 0,7%). Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο αυξανόμενης συχνότητας ή σοβαρότητας υπερευαισθησίας με επαναλαμβανόμενες δόσεις sugammadex. Σε μια προηγούμενη μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό, υπήρξαν 3 αξιολογούμενες περιπτώσεις αναφυλαξίας, όλες μετά από 16 mg/kg sugammadex (επίπτωση 2,0%).

Σε μια δεξαμενή βάσης δεδομένων Φάσης I, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και πιο συχνές ανάμεσα σε άτομα που έλαβαν

sugammadex σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, περιλαμβάνουν δυσγευσία (10,1%), κεφαλαλγία (6,7%), ναυτία (5,6%), κνίδωση (1,7%), κνησμό (1,7%), ζαλάδα (1,6%), έμετο (1,2%) και κοιλιακό άλγος (1,0%).

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Πνευμονοπαθείς ασθενείς:

Σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία και σε μια αποκλειστική κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ιστορικό πνευμονολογικών επιπλοκών, αναφέρθηκε βρογχόσπασμος ως μια πιθανόν συσχετιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Όπως και με όλους τους ασθενείς με ιστορικό πνευμονολογικών επιπλοκών, ο γιατρός πρέπει να είναι ενήμερος για την πιθανή εμφάνιση βρογχόσπασμου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η περιορισμένη βάση δεδομένων υποδηλώνει ότι το προφίλ ασφαλείας του sugammadex (έως 4 mg/kg) σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν όμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε μια περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας με 40 mg/kg, χωρίς κάποιες σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Σε μια μελέτη για την ανοχή στον άνθρωπο, το sugammadex χορηγήθηκε σε δόσεις έως 96 mg/kg. Δεν αναφέρθηκαν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το sugammadex μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση με φίλτρο υψηλής ροής, αλλά όχι με φίλτρο χαμηλής ροής. Βάσει κλινικών μελετών, οι συγκεντρώσεις του sugammadex στο πλάσμα μειώνονται κατά έως και 70% μετά από αιμοκάθαρση διάρκειας 3 έως 6 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: όλα τα λοιπά θεραπευτικά προϊόντα, αντίδοτα, κωδικός ATC: V03AB35

Μηχανισμός δράσης:

Το sugammadex είναι μια τροποποιημένη γάμμα κυκλοδεξτρίνη, η οποία είναι ένας Εκλεκτικός Παράγοντας Δέσμευσης Μυοχαλαρωτικών (Selective Relaxant Binding Agent). Σχηματίζει ένα σύμπλοκο με τους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο, στο πλάσμα και με τον τρόπο αυτό μειώνει την ποσότητα του παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού, που διατίθεται για να δεσμεύσει τους νικοτινικούς υποδοχείς στην νευρομυϊκή σύναψη. Αυτό οδηγεί στην αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που έχει προκληθεί από το ροκουρόνιο ή το βεκουρόνιο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Το sugammadex έχει χορηγηθεί σε δόσεις κυμαινόμενες από 0,5 mg/kg έως 16 mg/kg σε μελέτες ανταπόκρισης στη δόση σε επαγόμενο από το ροκουρόνιο αποκλεισμό, (0,6, 0,9, 1,0 και 1,2 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου με και χωρίς δόσεις συντήρησης) και σε επαγόμενο από το βεκουρόνιο αποκλεισμό (0,1 mg/kg βρωμιούχου βεκουρόνιου με ή χωρίς δόσεις συντήρησης) σε διαφορετικά

χρονικά σημεία / βάθη αποκλεισμού . Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκε σαφής σχέση δόσης-απόκρισης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Το sugammadex μπορεί να χορηγείται σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά από την χορήγηση του ροκουρόνιου ή του βρωμιούχου βεκουρόνιου:

Απλή αναστροφή– βαθύς νευρομυϊκός αποκλεισμός:

Σε μια κεντρική μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου. Μετά από την τελευταία δόση του ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου, σε 1-2 PTCs, χορηγήθηκαν 4 mg/kg του sugammadex ή 70 mcg/kg νεοστιγμίνης με τυχαία σειρά. Ο χρόνος από την έναρξη της χορήγησης του sugammadex ή της νεοστιγμίνης έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9 ήταν:

Χρόνος (λεπτά) από την χορήγηση του sugammadex ή της νεοστιγμίνης σε βαθύ νευρομυϊκό αποκλεισμό (1-2 PTCs) μετά από χορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9

Παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού	Θεραπευτικό σχήμα	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Νεοστιγμίνη (70 mcg/kg)
Ροκουρόνιο		
N	37	37
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	2,7	49,0
Εύρος	1,2-16,1	13,3-145,7
Βεκουρόνιο		
N	47	36
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	3,3	49,9
Εύρος	1,4-68,4	46,0-312,7

Απλή αναστροφή – μέτριος νευρομυϊκός αποκλεισμός:

Σε μια άλλη κεντρική μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου. Μετά την τελευταία χορήγηση ροκουρόνιου ή του βεκουρόνιου, με την επανεμφάνιση του T₂, χορηγήθηκαν 2 mg/kg sugammadex ή 50 mcg/kg νεοστιγμίνης με τυχαία σειρά. Ο χρόνος από την έναρξη της χορήγησης του sugammadex ή της νεοστιγμίνης έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9 ήταν:

Χρόνος (λεπτά) από την χορήγηση του sugammadex ή της νεοστιγμίνης κατά την επανεμφάνιση του T₂ μετά από χορήγηση ροκουρόνιου ή βεκουρόνιου έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9

Παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού	Θεραπευτικό σχήμα	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Νεοστιγμίνη (50 mcg/kg)
Ροκουρόνιο		
N	48	48
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	1,4	17,6
Εύρος	0,9-5,4	3,7-106,9
Βεκουρόνιο		
N	48	45
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	2,1	18,9
Εύρος	1,2-64,2	2,9-76,2

Η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε από το ροκουρόνιο με το sugammadex συγκρίθηκε με την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε από το cis-ατρακούριο με τη νεοστιγμίνη. Με την επανεμφάνιση του T₂ χορηγήθηκε δόση 2 mg/kg sugammadex ή 50 mcg/kg νεοστιγμίνης. Το sugammadex παρείχε ταχύτερη αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε από το ροκουρόνιο σε σύγκριση με την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκλήθηκε από το cis-ατρακούριο με τη νεοστιγμίνη:

Χρόνος (λεπτά) από τη χορήγηση του sugammadex ή της νεοστιγμίνης κατά την επανεμφάνιση του T₂ μετά από χορήγηση ροκουρόνιου ή cis-ατρακούριου έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9

Παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού	Θεραπευτικό σχήμα	
	Ροκουρόνιο και sugammadex (2 mg/kg)	Cis-ατρακούριο και νεοστιγμίνη (50 mcg/kg)
N	34	39
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	1,9	7,2
Εύρος	0,7-6,4	4,2-28,2

Για άμεση αναστροφή:

Ο χρόνος έως την ανάνηψη από νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκλήθηκε από σουκκινυλοχολίνη (1 mg/kg) συγκρίθηκε με την ανάνηψη με το sugammadex (16 mg/kg, 3 λεπτά αργότερα) από νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκλήθηκε από ροκουρόνιο (1,2 mg/kg).

Χρόνος (λεπτά) από την χορήγηση ροκουρόνιου και sugammadex ή σουκκινυλοχολίνης έως την ανάκτηση του T₁ 10%

Παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού	Θεραπευτικό σχήμα	
	Ροκουρόνιο και sugammadex (16 mg/kg)	Σουκκινυλοχολίνη (1 mg/kg)
N	55	55
Διάμεσος χρόνος (Λεπτά)	4,2	7,1
Εύρος	3,5-7,7	3,7-10,5

Σε συγκεντρωτική ανάλυση αναφέρθηκαν οι ακόλουθοι χρόνοι ανάνηψης για 16 mg/kg sugammadex μετά από 1,2 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου:

Χρόνος (λεπτά) από την χορήγηση του sugammadex σε 3 λεπτά μετά το ροκουρόνιο έως την ανάκτηση του λόγου T₄/T₁ στην τιμή 0,9, 0,8 ή 0,7

	T ₄ /T ₁ στο 0,9	T ₄ /T ₁ στο 0,8	T ₄ /T ₁ στο 0,7
N	65	65	65
Διάμεσος χρόνος (λεπτά)	1,5	1,3	1,1
Εύρος	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε δύο μελέτες ανοιχτής σήμανσης έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του sugammadex σε χειρουργικούς ασθενείς με και χωρίς σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε μία μελέτη, το sugammadex χορηγήθηκε μετά από αποκλεισμό που προκλήθηκε από ροκουρόνιο, σε 1-2 PTCs (4 mg/kg, N=68). Στην άλλη μελέτη, το sugammadex χορηγήθηκε μετά την επανεμφάνιση του T₂ (2 mg/kg, N=30). Η ανάνηψη από τον αποκλεισμό ήταν μετρίως μεγαλύτερης διάρκειας για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Δεν αναφέρθηκε υπολειπόμενος ή επανεμφανιζόμενος νευρομυϊκός αποκλεισμός σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε αυτές τις μελέτες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του sugammadex υπολογίστηκαν από το τελικό σύνολο των συγκεντρώσεων των δεσμευμένων και αδέσμευτων συμπλόκων του sugammadex. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι όπως η κάθαρση και ο όγκος κατανομής θεωρούνται να είναι ίδιες για τα αδέσμευτα και τα δεσμευμένα σύμπλοκα του sugammadex στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αναισθησία.

Κατανομή:

Ο παρατηρούμενος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης του sugammadex είναι περίπου 11 έως 14 λίτρα σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βάσει συμβατικής, μη

διαμερισματικής φαρμακοκινητικής ανάλυσης). Ούτε το sugammadex ούτε το σύμπλοκο του sugammadex και του ροκουρόνιου δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος ή στα ερυθροκύτταρα, όπως παρατηρήθηκε in vitro χρησιμοποιώντας ανθρώπινο πλάσμα άνδρα και πλήρες αίμα. Το sugammadex εμφανίζει γραμμικές κινητικές ιδιότητες στο δοσολογικό εύρος από 1 έως 16 mg/kg όταν χορηγείται ως ενδοφλέβια (IV) δόση εφόδου.

Βιομετασχηματισμός:

Σε προκλινικές και κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολίτες του sugammadex και η μοναδική οδός αποβολής του αμετάβλητου προϊόντος ήταν μέσω νεφρική απέκκρισης.

Αποβολή:

Σε ενήλικες αναισθητοποιημένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της αποβολής του sugammadex είναι περίπου 2 ώρες και η εκτιμώμενη κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 88 ml/min. Μια μελέτη ισορροπίας μάζας έδειξε ότι > 90% της δόσης απεκκρίθηκε εντός 24 ωρών. Το 96% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα, από τα οποία το 95% τουλάχιστον μπορούσε να αποδοθεί σε αμετάβλητο sugammadex. Η απέκκριση μέσω των κοπράνων ή του εκπνεόμενου αέρα ήταν κάτω από το 0,02% της δόσης. Η χορήγηση του sugammadex σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξημένη νεφρική απομάκρυνση του ροκουρόνιου με τη μορφή συμπλόκου.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Νεφρική δυσλειτουργία και ηλικία:

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη όπου έγινε σύγκριση ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα του sugammadex στο πλάσμα ήταν παρόμοια κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας μετά τη χορήγηση της δόσης και μετέπειτα τα επίπεδα μειώθηκαν ταχύτερα στην ομάδα ελέγχου. Η ολική έκθεση στο sugammadex ήταν παρατεταμένη, οδηγώντας σε 17 φορές υψηλότερη έκθεση των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Χαμηλές συγκεντρώσεις sugammadex είναι ανιχνεύσιμες για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Σε μια δεύτερη μελέτη όπου έγινε σύγκριση σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η κάθαρση του sugammadex σταδιακά μειώθηκε και ο χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$ σταδιακά παρατάθηκε με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η έκθεση ήταν 2 φορές και 5 φορές υψηλότερη σε άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του sugammadex δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμες πάνω από 7 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Περίληψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του sugammadex ανά ηλικία και νεφρική λειτουργία παρουσιάζεται παρακάτω:

Επιλεγμένα χαρακτηριστικά ασθενών				Μέσες Προβλεπόμενες Φαρμακοκινητικές παράμετροι (CV%)		
Δημογραφικά στοιχεία	Νεφρική λειτουργία Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)			Κάθαρση (ml/min)	Όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (l)	Χρόνος Ημίσειας ζωής (hr)
Ενήλικας	Φυσιολογική		100	88 (22)	12	2 (21)
40 ετών 75 kg	Διαταραγμένη	Ήπια	50	51 (22)	13	4 (22)
		Μέτρια	30	31 (23)	14	6 (23)
		Σοβαρή	10	9 (22)	14	19 (24)
Ηλικιωμένος	Φυσιολογική		80	75 (23)	12	2 (21)
75 ετών 75 kg	Διαταραγμένη	Ήπια	50	51 (24)	13	3 (22)
		Μέτρια	30	31 (23)	14	6 (23)
		Σοβαρή	10	9 (22)	14	19 (23)
Έφηβος	Φυσιολογική		95	77 (23)	9	2 (22)
15 ετών 56 kg	Διαταραγμένη	Ήπια	48	44 (23)	10	3 (22)
		Μέτρια	29	27 (22)	10	5 (23)
		Σοβαρή	10	8 (21)	11	17 (23)
Παιδί	Φυσιολογική		51	37 (22)	4	2 (20)
7 ετών 23 kg	Διαταραγμένη	Ήπια	26	19 (22)	4	3 (22)
		Μέτρια	15	11 (22)	4	5 (22)
		Σοβαρή	5	3 (22)	5	20 (25)

CV=συντελεστής μεταβλητότητας

Φύλο:

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς το φύλο.

Φυλή:

Σε μια μελέτη σε υγιείς Ιάπωνες και Καυκάσιους, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους. Περιορισμένα στοιχεία δε δεικνύουν διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σε άτομα της μαύρης φυλής ή σε Αφρό-αμερικανούς.

Βάρος σώματος:

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού ενηλίκων και ηλικιωμένων ασθενών δεν έδειξε σημαντική σχέση κάθαρσης και όγκου κατανομής με το βάρος σώματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, τοπική ανοχή ή συμβατότητα με το αίμα.

Το sugammadex αποβάλλεται ταχέως στα προκλινικά είδη, παρόλο που υπολειμματικό sugammadex παρατηρήθηκε στα οστά και τα δόντια νεαρών επιμύων. Προκλινικές μελέτες σε νεαρούς ενήλικες και ώριμους επίμυες έδειξαν ότι το sugammadex δεν επηρεάζει αρνητικά το χρώμα των δοντιών ή την ποιότητα, την δομή και των μεταβολισμό των οστών. Το sugammadex δεν έχει επίδραση στην επιδιόρθωση κατάγματος και στην αναδιαμόρφωση του οστού.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρικό οξύ 3,7% (για ρύθμιση του pH) και/ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Έχει αναφερθεί φυσική ασυμβατότητα με την βεραπαμίλη, την ονδανσετρόνη και τη ρανιτιδίνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα και την αραιώση, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά την χρήση έχουν τεκμηριωθεί για 48 ώρες σε 2°C έως 25°C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από την χρήση ορίζονται με ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραιώση έγινε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2 ml ή 5 ml διαλύματος σε φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώματα ελαστικού χλωροβουτυλίου, με κάλυμμα αλουμινίου με άγκιστρο και αυτοαποσπώμενη σφράγιση.

Μεγέθη συσκευασίας: 10 φιαλίδια των 2 ml ή 10 φιαλίδια των 5 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Bridion μπορεί να ενίεται σε ενδοφλέβια γραμμή μιας ήδη υπάρχουσας έγχυσης με τα ακόλουθα ενδοφλέβια διαλύματα: χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%), γλυκόζη 50 mg/ml (5%), χλωριούχο νάτριο 4,5 mg/ml (0,45%) και γλυκόζη 25 mg/ml (2,5%), γαλακτικό διάλυμα Ringers, διάλυμα Ringers, γλυκόζη 50 mg/ml (5%) σε χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%).

Η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλυθεί επαρκώς (π.χ. με 0,9% χλωριούχο νάτριο) μεταξύ της χορήγησης του Bridion και των άλλων φαρμάκων.

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Για παιδιατρικούς ασθενείς το Bridion μπορεί να αραιώνεται με την χρήση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε συγκέντρωση 10 mg/ml (βλ. παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/466/001
EU/1/08/466/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Ιουλίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιουνίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 Μαρτίου 2019

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

ΤΟΠΙΚΟΣ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΣ

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Αγίου Δημητρίου 63
174 56, Άλιμος, Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**

Bridion® ενέσιμο διάλυμα 100 mg/ml: 10 φιαλίδια x 2 ml. Ex-Factory: 695,06€. Λ.Τ.: 796,43€
Bridion® ενέσιμο διάλυμα 100 mg/ml: 10 φιαλίδια x 5 ml. Ex-Factory: 1733.11€. Λ.Τ.: 1969,69€