

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRIDION 500 mg/5ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 ml'lik BRIDION

Sugammadeks 500 mg (sodyum tuzu olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum 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 flakon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Rokuronyum ya da vekuronyumun neden olduğu nöromusküler bloğun geriye döndürülmesi.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Nöromusküler bloğun iyileşmesinin izlenmesi için uygun bir nöromusküler izleme tekniğinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Sugammadeksin tavsiye edilen dozu, geriye döndürülecek olan nöromusküler bloğun seviyesine bağlıdır.

Tavsiye edilen doz, anestezik rejime bağlı değildir.

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 (bakınız Bölüm 6.6). Sugammadeks, klinik araştırmalarda yalnızca tek bolus olarak uygulanmıştır.

Yetişkinler:

Sugammadeks, rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu farklı seviyelerdeki nöromüsküler bloğu geriye döndürülmesi için kullanılabilir.

Rutin Geriye Döndürme:

Eğer nöromüsküler bloktaki geri dönüş rokuronyum veya vekuronyumun neden olduğu bloğu takiben 1–2 post-tetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa 4.0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0.9' luk T_4/T_1 oranının geri kazanımı için geçen medyan süre 3 dakika civarındadır (bakınız Bölüm 5.1).

Rokuronyum veya vekuronyum kaynaklı bloğu takiben T_2 'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan nöromüsküler bloktaki geri dönüş meydana gelmişse, 2.0 mg/kg'lık sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir. 0.9' luk T_4/T_1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan süre 2 dakika civarındadır (bakınız Bölüm 5.1).

Rutin geriye döndürme için tavsiye edilen dozların kullanılması, vekuronyum kaynaklı nöromüsküler blok ile karşılaştırıldığında rokuronyumun 0.9' luk T_4/T_1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin biraz daha ~~kısa~~ hızlı olmasına neden olacaktır (bakınız Bölüm 5.1).

Hızlı Geriye Döndürme:

Rokuronyum uygulamasını takiben, hızlı geriye döndürmeye yönelik klinik olarak ihtiyaç varsa 16.0 mg/kg sugammadeks dozu tavsiye edilmektedir.

1.2 mg/kg rokuronyum bromürün bolus dozunun uygulanmasından 3 dakika sonra 16.0 mg/kg sugammadeks dozunun uygulanması, 0.9' luk T_4/T_1 oranının geri kazanımına kadar geçen medyan sürenin yaklaşık 1.5 dakika olmasını sağlamaktadır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için (kreatinin klerensi < 30 ml/dk olan diyalize ihtiyaç duyan hastalar dahil olmak üzere) bakınız Bölüm 4.4.

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 tamamlanmadığı için, çok ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda sugammadeks dikkatle kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Rokuronyum kaynaklı bloğu takiben T_2 'nin yeniden ortaya çıkması durumunda sugammadeks uygulamasından sonra, 0.9' luk T_4/T_1 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

sürelerinin daha yavaş olmaya doğru eğilimli olmasına rağmen, yaşlılar için yetişkinler ile aynı doz tavsiyesi uygulanmalıdır (bakınız Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve Adölesanlar:

Çocuklar ve adölesanlarda (2–17 yaş), T₂' nin yeniden ortaya çıkması durumunda rokuronyum kaynaklı bloğun **rutin** geriye döndürülmesi için yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir. Diğer rutin geriye döndürme durumları araştırılmamıştır ve bu nedenle daha fazla veri elde edilene kadar kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Çocuklar ve adölesanlarda 2.0 mg/kg' dan daha yüksek dozların kullanılması (**hızlı** geriye döndürme için) araştırılmamıştır ve bu nedenle daha fazla veri elde edilene kadar kullanılması tavsiye edilmemektedir.

BRIDION, pediyatrik popülasyonda doz uygulaması doğruluğunun artırılması için seyreltilebilir (Bölüm 6.6).

Yeni doğanlar ve Bebekler:

Sugammadexin bebeklerde (30 günlük ile 2 yaş arası) kullanımı ile ilgili yalnızca sınırlı deneyim bulunmakta olup yeni doğanlar (30 günlükten küçük) ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle sugammadexin yenidoğanlar ve bebeklerde kullanımı daha fazla veri elde edilene kadar tavsiye edilmemektedir.

Diğer:

Obez hastalarda, sugammadexin dozu gerçek vücut ağırlığına dayanılarak belirlenebilir. Yetişkinler ile aynı doz tavsiyeleri izlenebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nöromüsküler Bloktaki Geri Dönüş Sırasında Solunum Fonksiyonunun İzlenmesi:

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.

Ekstübasyon sonrasında nöromüsküler bloğun yeniden meydana gelmesi durumunda, yeterli ventilasyon sağlanmalıdır.

Uzayan Nöromüsküler Blok (diğer bir deyişle, bloğun yavaş geri kazanımı):

Klinik araştırmalarda, uzayan nöromüsküler blok çoğunlukla en uygun dozların altındaki dozlar (doz bulma çalışmalarında) uygulandığında bildirilmiştir. Uzayan nöromüsküler bloğun önlenmesi amacıyla, tavsiye edilen dozların altındaki dozlar kullanılmamalıdır (bakınız Bölüm 4.2).

Sugammadeks ile Sağlanan Geriye Döndürme Sonrasında Nöromusküler Blok Ajanlarının Yeniden Uygulanması için Bekleme Süresi (FK-FD model taklidine ve sugammadeksin eliminasyon yarı ömrüne dayanan);

- Sugammadeks ile geri döndürme sonrasında rokuronyum ya da vekuronyumun yeniden uygulanması gerekli olursa, aşağıdaki bekleme süreleri tavsiye edilmektedir:

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda (kreatinin klerensi > 80 ml/dk)			
Uygulanan sugammadeks dozu	Yeniden Uygulama Öncesi Süre (saat)		
	0.6 mg/kg'lık yeniden uygulanan rokuronyum bromür dozu	1.2 mg/kg'lık yeniden uygulanan rokuronyum bromür dozu	0.1 mg/kg'lık yeniden uygulanan vekuronyum bromür dozu
2 (mg/kg)	6 saat	Bekleme süresi yok	10 saat
4 (mg/kg)	8 saat	2 saat	12 saat
16 (mg/kg)	12 saat	6 saat	16 saat

- **Hafif** böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 ile 80 ml/dk arasında) bu süreler **ikiye** katlanmalıdır.
- **Orta** şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ile 50 ml/dk arasında) bu süreler **üç** katlanmalıdır.
- **Ağır böbrek** yetmezliği durumunda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) sugammadeksin kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir (bu bölümdeki böbrek yetmezliği başlığına bakınız).

Tavsiye edilen bekleme süresinde 1.2 mg/kg'lık yeniden rokuronyum bromür dozu uygulaması, 1.9 dakika (4 mg/kg sugammadeks sonrası 2 saat) ve 2.8 dakikalık (2mg/kg sugammadeks sonrasında 10 dakika) tahmin edilen medyan başlangıç süresi (başlangıç seğirme yüksekliğinin % 10' u değerinde TOF seğirme yüksekliğine kadar geçen süre olarak tanımlanan) ile ilişkilendirilebilir. Bu başlangıç süreleri, sugammadeks olmaksızın 0.6 mg/kg rokuronyum bromürün başlangıç süresine (1.7 dakika) yönelik tahmin edildiği üzere daha yavaştır.

- Tavsiye edilen bekleme süresinin geçmesinden önce nöromusküler blok gerekli olursa, **steroid olmayan nöromusküler blok ajanı** kullanılmalıdır.

Böbrek Yetmezliği:

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk) sugammadeks ya da sugammadeks-rokuronyum kompleksinin atılımı gecikmiştir, bununla birlikte bu hastalarda nöromusküler bloğun yeniden oluşmasına dair herhangi bir işaret görülmemiştir. Diyalize ihtiyaç duyan sınırlı sayıda böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, hemodiyaliz ile sugammadeksin plazma seviyelerinde sürekli olmayan bir azalma göstermektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda sugammadeksin kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir.

Rokuronyum ya da Vekuronyumun Devam Eden Etkisinden Kaynaklanan Etkileşimler
Nöromusküler bloğu artıran ilaçlar operasyon sonrası periyotta kullanıldığında, bloğun yeniden oluşması olasılığına karşı özel dikkat edilmelidir. Nöromusküler bloğu artıran spesifik ilaçların listesi için rokuronyum ya da vekuronyumun kullanma talimatına bakınız. Bloğun yeniden oluştuğu gözlenirse hastanın ventile edilmesi sağlanmalıdır.

Potansiyel Etkileşimler:

- Tutulma etkileşimleri:

Sugammadeks uygulamasından dolayı, (serbest) plazma konsantrasyonlarının düşmesi nedeniyle belirli ilaçlar daha az etkili hale gelebilmektedir. Teorik olarak, akut dönemde kullanılan belirli ilaçlarda, sugammadeksin uygulanmasından sonra kesilme etkileri de beklenebilmektedir.

Azalan etki ve/veya kesilme etkisi gözlemlendiğinde, klinisyene, uygun olduğu şekilde ilacın yeniden uygulanması, tercihen farklı bir kimyasal sınıftan terapötik olarak eşdeğer olan bir ilaç ve/veya farmakolojik olmayan müdahaleyi göz önünde tutması tavsiye edilmektedir.

- Yer değiştirme etkileşimleri:

Sugammadeks sonrası belirli ilaçların uygulanmasından dolayı, teorik olarak rokuronyum ya da vekuronyum sugammadeks ile yer değiştirebilir. Sonuç olarak, bloğun yeniden oluşumu gözlemlenebilir. Bu durumda hastanın ventile edilmesi sağlanmalıdır. İnfüzyon durumunda yer değiştirmeye neden olan ilacın uygulanması durdurulmalıdır. Yer değiştirme reaksiyonları riski, sugammadeksin yarı ömrünün 3 katı olan periyotta en yüksek olacaktır (bakınız Bölüm 5.2).

Anestezi Komplikasyon:

Klinik araştırmalarda nöromüsküler blok anestezinin ortasında geriye döndürüldüğünde, diğer bir deyişle hızlı geriye döndürmenin araştırılmasında, zaman zaman hafif anestezi işaretleri 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 (bakınız Bölüm 4.8).

Karaciğer Yetmezliği:

Sugammadeks, karaciğerde metabolize olmadığı için karaciğer yetmezliği olan hastalara özel çalışma yapılmamıştır. FK-FD model taklidine göre, en kötü durum varsayımında ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda geri kazanıma kadar geçen sürenin, aşağıdaki tavsiye edilen doz kullanıldığında daha yavaş olması tahmin edilmektedir:

Sugammadeks Dozu/ Uygulama Zaman Noktası	Normal Hastalar (dakika)	Ağır Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar (dakika)
0.6 mg/kg'lık rokuronyum bromürden sonra T ₂ 'nin yeniden ortaya çıkmasında 2 mg/kg	1.86	4.38
4 mg/kg, 0.6 mg/kg'lık rokuronyum bromürden sonra 15 dakika	1.76	3.43
16 mg/kg, 1.2 mg/kg'lık rokuronyum bromürden sonra 3 dakika	1.32	1.90

Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanım:

Sugammadeks kullanımı yoğun bakım durumunda araştırılmamıştır.

Rokuronyum/Vekuronyum Dışındaki Nöromüsküler Blok Ajanlarının Geri Döndürülmesi için Kullanım:

Süksinilkolin ya da benzilizokuinolinium bileşikleri gibi **steroidal olmayan** nöromüsküler blok ajanlarının neden olduğu bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks kullanılmamalıdır.

Bu tür durumlar için etkinlik ve güvenilirlik verilerinin olmamasından dolayı, rokuronyum ya da vekuronyum dışındaki **steroid** yapıdaki nöromüsküler blok ajanlarının neden olduğu nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesi için sugammadeks kullanılmamalıdır. Pankuronyum kaynaklı bloğun geriye döndürülmesine yönelik sınırlı veriler bulunmakta fakat sugammadeksin bu durumda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Gecikmeli nöromüsküler bloktaki geri dönüş :

Kardiyovasküler hastalık, yaşlılık ya da ödem durumu gibi uzayan dolaşım süresi ile ilişkili koşullar daha uzun nöromüsküler bloktaki geri dönüş sürelerine neden olabilir.

Sodyum diyetinde olan hastalar:

Çözeltilinin her 1 ml'si 9.7 mg sodyum içermektedir. Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Eğer 2.4 ml çözeltinin uygulanması gerektiğinde, hastanın kontrollü sodyum diyetinde olduğu dikkate alınmalıdır.

Allerjik Reaksiyonlar:

Klinisyenler, allerjik reaksiyonlar olasılığına karşı hazırlıklı olmalı ve gerekli önlemleri almalıdır (bakınız Bölüm 4.8).

QT-aralığının uzaması:

Her ikisi de bilinci yerinde gönüllülerde (N=146) yapılan iki QT çalışması (N=146), tek başına veya rokuronyum ya da vekuronyum ile kombinasyon şeklinde kullanılan sugammadekse, QT aralığı uzamasının eşlik etmediğini ortaya koymuştur. Plaseboyla karşılaştırıldığında beliren QT aralığı farklarının tek yönlü %95 güven aralığı üst sınırı, her iki çalışmada da yapılan 12,13 değerlendirmenin herbirinde 10 milisaniye sınırının altında bulunmuştur. Sugammadeksin sevofluran veya propofol ile kombinasyon şeklinde kullandığı klinik çalışmalar sırasında az sayıda hastada QT uzaması (QT aralığının >500 milisaniye ve QT artışları >60 milisaniye olması) bildirilmiştir. Anestezi sırasında, QT aralığını uzatma potansiyeline sahip birçok tıbbi ürün (örneğin sevofluran) verilmiştir. Aritmilerin tedavisine yönelik rutin önlemlerin alınması göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sugammadeks ve diğer ilaçları alan yetişkinler ile resmi klinik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bu bölümde belirtilen bilgi, sugammadeks ve diğer ilaçlar arasındaki bağlanma afinitesi, prelinik denemeler ve Farmakokinetik-Farmakodinamik (FK-FD) modelin taklit edilmesine dayanmaktadır. İn vitro verilere dayanılarak ve farmakokinetikler ve diğer ilgili bilgilerin göz önünde tutulmasıyla, toremifen, flukloksasilin ve hormonal kontraseptifler dışında diğer ilaçlar ile klinik açıdan önemli farmakodinamik etkileşimler beklenmemektedir. Bu ilaçlar için klinik açıdan önemli olan etkileşim hariç tutulamamaktadır.

Yaklaşık 1700 hasta ile yürütülen klinik geliştirme sırasında klinik açıdan önemli etkileşimler bildirilmemiştir.

Potansiyel Olarak Sugammadeksin Etkinliğini Etkileyen Etkileşimler (ayrıca bakınız Bölüm 4.2):

Toremifen:

Afinite sabiti ve plazma konsantrasyonları oldukça yüksek olan toremifen için, sugammadeks ile meydana gelen kompleksten vekuronyum ya da rokuronyumun yer değiştirmesi meydana gelebilir. 0.9 ile T_4/T_1 oranının geri kazanımı bu nedenle operasyon gününde toremifen alan hastalarda gecikebilir.

Flukloksasilin:

Yüksek dozdaki flukloksasilin (500 mg veya daha fazla infüzyon) sugammadeks ile rokuronyum ya da vekuronyumun yer değiştirmesine neden olabilir. Operasyon öncesi dönemde yüksek dozda flukloksasilin kullanımı, 0.9' a kadar T_4/T_1 oranının geri kazanımında biraz gecikmeye neden olabilir. Operasyon sonrası dönemde yüksek dozda flukloksasilin kullanımından (2.2 saat olan sugammadeksin yarı ömrünün 3 katına kadar, yaşlılar, böbrek yetmezliği olan ve pediyatrik hastalardaki yarı ömür için Bölüm 5.2' ye bakınız) kaçınılmalıdır. Flukloksasilin uygulamasının gerekli olduğu durumda ventilasyon yakın şekilde izlenmelidir.

Potansiyel Olarak Diğer İlaçların Etkinliğini Etkileyen Etkileşimler (ayrıca bakınız Bölüm 4.2):

Hormonal Kontraseptifler:

FK/FD modelinin taklit edilmesi ile, 4 mg/kg sugammadeks ve progestojen arasındaki etkileşim, progestojene maruz kalmada (% 34 AUC) oral kontraseptifin günlük dozunun atlanması durumunda görülene benzer bir azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle, sugammadeksin bolus dozunun uygulanması, **oral** kontraseptif steroidlerin 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 bir metot kullanmalıdır.

Laboratuvar Testlerindeki Etkileşim:

Genel olarak, sugammadeks, olası serum progesteron tayini ve bazı koagülasyon parametreleri [APTT, PT ve PT(inr)] istisnaları dışında laboratuvar testlerinde etkileşime neden olmamaktadır. Bu etkileşim, 16 mg/kg dozu sonrasında C_{max} için elde edildiği gibi aralıktaki sugammadeks konsantrasyonu ile spike edilen plazma numunelerinde gözlenmiştir.

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)

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

Sugammadexin 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 bir metot kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Sugammadex 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.

Sugammadex gebe kadınlara uygulanırken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sugammadex, plazma seviyeleri düştüğünde azalan şekilde bir gram süt başına dozun maksimum % 0.22' si seviyesinde sıçanların sütüne geçmektedir. Süt yoluyla oral maruz kalma, perinatal ve postnatal gelişme çalışmalarında yenidoğan sıçanlarda izlenen hayatta kalma, vücut ağırlığı ve fiziksel veya davranışa yönelik gelişme parametrelerinde herhangi bir etkiye neden olmamaktadır. Sugammadexin insan sütüne geçmesi incelenmemiştir, fakat prelinik verilere dayanılarak beklenebilmektedir. Sugammadex, emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Sprague-Dawley sıçanlarında yapılan fertilite ve erken embriyonik geliştirme çalışmalarında fertilite ve erken embriyonik gelişime etkide hiçbir **istenmeyen etkinin gözlemlenmediği** Sugammadex doz seviyesi günde >500mg/kg olarak saptanmıştır. Buna ek olarak, 4 haftalık sıçan ve köpeklerdeki erkek ve dişi üreme organlarının toksisite çalışmalarındaki histopatolojik incelemelerde fertilite üzerine herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BRIDION' un, uyanıklılık ve konsantrasyon üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sugammadexin güvenilirliği, yaklaşık 1700 hasta ve 120 gönüllünün yer aldığı birleştirilmiş güvenilirlik veri tabanına dayanılarak değerlendirilmiştir.

Sugammadex kullanımı ile ilgili sistem organ sınıfına ve görülme sıklığına (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 $< 1/10,000$] veya sıklığı bilinmeyen) göre aşağıdaki reaksiyonlar belirlenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Allerjik reaksiyonlar

Yaralanma, Zehirlenme ve yapılan işleme bağlı komplikasyonlar

Yaygın: Anestezi komplikasyonu, uzayan nöromusküler blok

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Disgezi

Anestezi Komplikasyonu:

Nöromusküler fonksiyonun eski haline dönmesinin göstergesi olan anestezi komplikasyonu (anestezi ile ilgili işlemler ya da ameliyat sırasında vücut ya da uzuvların hareketi ya da öksürük, yüz buruşturma ya da endotrakeal tüpün geriye kayması), hastaların yaklaşık % 1'inde sugammadeks ile yapılan tedaviye bağlı olduğu ve plasebo grubunda hiçbir hastada yapılan tedaviye bağlı olmadığı düşünülmüştür. Anestezi komplikasyonlarının birçoğu hafif ve orta şiddette meydana gelmiştir.

Disgezi:

Faz I çalışmalarında gönüllülerin % 12'inde disgezi bildirilmiştir (plasebo grubunda % 4'e karşı). Disgezi (metal tadı ya da acı tat alma) çoğunlukla, 32 mg/kg ya da daha yüksek sugammadeks dozlarından sonra görülmüştür. Hastalarda disgezi bildirilmemiştir.

Uzayan Nöromusküler Blok (bloğun yeniden oluşması):

Plasebo grubu ile yapılan birleştirilmiş faz I-III çalışmalarda, nöromusküler izleme ile ölçüldüğü gibi bloğun yeniden meydana gelme insidansı, sugammadeks grubunda % 2 ve plasebo grubunda % 0 bulunmuştur. Bu vakaların aslında tamamı, normalin altında doz (2 mg/kg' dan az) uygulanan doz aralığı bulma çalışmalarında görülmüştür.

Allerjik Reaksiyonlar:

Sugammadeks sonrasında birkaç farklı allerji benzeri reaksiyon (diğer bir deyişle, sıcak basması, eritematoz döküntü) bildirilmiştir. Bu vakaların kişilerde sınırlı kaldığı ve tedavi gerektirmediği görülmüştür (bakınız Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik Popülasyon:

Sınırlı veri tabanı, sugammadeksin (4 mg/kg' a kadar) pediyatrik hastalardaki güvenilirlik profilinin yetişkinlerdeki ile benzer olduğu görülmüştür.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, önemli herhangi bir istenmeyen etki olmaksızın 40 mg/kg ile birlikte 1 adet kazara doz aşımı vakası bildirilmiştir. İnsan tolerans çalışmasında sugammadeks, 96 mg/kg' a kadar dozlarda iyi tolere edilmiştir. Hemodiyaliz hakkında bilgi için Bölüm 4.4' e bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik özellikler;

Farmakoterapötik grubu: Seçici Kas Gevşetici Bağlayan Ajan

ATC kodu: V03AB35

Etki Mekanizması:

Sugammadeks, modifiye bir gama siklodekstrindir. Nöromusküler blok ajanları rokuronyum ya da vekuronyum ile kompleks oluşturur ve nöromusküler bağlantıdaki nikotinik reseptörlere bağlanan mevcut nöromusküler blok ajanın miktarını azaltır. Bu durum, rokuronyum ya da vekuronyumun neden olduğu nöromusküler bloğun geriye dönmesi ile sonuçlanır.

Sugammadeks, farklı zaman ve derinlikteki rokuronium kaynaklı bloğu (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0.6, 0.9, 1.0 ve 1.2 mg/kg rokuronyum bromür) ve vekuronyum kaynaklı bloğun (idame dozları ile ve idame dozları olmaksızın 0.1 mg/kg vekuronyum 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 Etkinlik ve Güvenilirlik:

Sugammadeks, rokuronyum ya da vekuronyum bromür uygulamasından sonraki çeşitli zaman noktalarında uygulanabilmektedir:

Rutin Geriye Döndürme – Derin Nöromusküler Blok:

Pivotal bir çalışmada, hastalar, rokuronyum ya da vekuronyum grubuna randomize edilmiştir. Rokuronyum ya da vekuronyumun son dozundan sonra, 1–2 PTC’ de, randomize olarak 4.0 mg/kg sugammadeks ya da 70 µg/kg neostigmin uygulanmıştır. Sugammadeks ya da neostigmin uygulamasının başlangıcından 0.9’ luk T_4/T_1 oranının geri kazanımına kadar geçen süre aşağıdaki gibidir:

Rokuronyum ya da Vekuronyum Uygulamasından Sonra Derin Nöromusküler Blok (1–2 PTC) Durumunda Sugammadeks ya da Neostigmin Uygulamasından 0.9’ luk T_4/T_1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromusküler Blok Ajansı	Tedavi Rejimi	
	Sugammadeks (4.0 mg/kg)	Neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronyum		
N	37	37
Medyan (dakika)	2.7	49.0
Aralık	1.2–16.1	13.3–145.7
Vekuronyum		
N	47	36
Medyan (dakika)	3.3	49.9
Aralık	1.4–68.4	46.0–312.7

Rutin Geriye Döndürme – T_2 ’ nin Yeniden Ortaya Çıkması:

Diğer bir pivotal çalışmada, hastalar, rokuronyum ya da vekuronyum grubuna randomize edilmiştir. Rokuronyum ya da vekuronyumun son dozundan sonra, T_2 ’ nin yeniden ortaya çıkması durumunda, randomize olarak 2.0 mg/kg sugammadeks ya da 50 µg/kg neostigmin uygulanmıştır. Sugammadeks ya da neostigmin uygulamasının başlangıcından 0.9’ luk T_4/T_1 oranının geri kazanımına kadar geçen süre aşağıdaki gibidir:

Rokuronyum ya da Vekuronyum 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	
	Sugammadeks(2.0 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronyum		
N	48	48
Medyan (dakika)	1.4	17.6
Aralık	0.9–5.4	3.7–106.9
Vekuronyum		
N	48	45
Medyan (dakika)	2.1	18.96
Aralık	1.2–64.2	2.9–76.2

Rokuronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun sugammadeks ile geriye döndürülmesi, cis-atrakuryum kaynaklı nöromüsküler bloğun neostigmin ile geriye döndürülmesi ile karşılaştırılmıştır. T₂' nin yeniden ortaya çıkması durumunda, 2.0 mg/kg sugammadeks ya da 50 µg/kg neostigmin dozu uygulanmıştır. Sugammadeks, cis-atrakuryum kaynaklı nöromüsküler bloğun neostigmin ile geriye döndürülmesi ile karşılaştırıldığında rokuronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun geriye döndürülmesini daha hızlı sağlamıştır.

Rokuronyum ya da Cis-atrakuryum 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	
	Rokuronyum ve Sugammadeks (2.0 mg/kg)	Cis-atrakuryum ve Neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Medyan (dakika)	1.9	7.2
Aralık	0.7–6.4	4.2–28.2

Hızlı Geriye Döndürme:

Süksinilkolin kaynaklı nöromüsküler bloğun geri kazanımına kadar geçen süre (1.0 mg/kg), rokuronyum kaynaklı nöromüsküler bloğun sugammadeks (16 mg/kg, 3 dakika sonra) ile geri kazanımına kadar geçen süre (1.2 mg/kg) ile karşılaştırılmıştır.

Rokuronyum ya da Sugammadeks ya da Süksinilkolin Uygulamasından % 10 T₁ Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

Nöromüsküler Blok Ajanı	Tedavi Rejimi	
	Rokuronyum ve Sugammadeks (16.0 mg/kg)	Süksinilkolin (50 µg/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 rokuronyum bromür sonrasında 16 mg/kg sugammadeks için aşağıdaki nöromusküler bloktaki geri dönüş süreleri bildirilmiştir:

Rokuronyumdan 3 Dakika Sonra Sugammadeks Uygulamasından 0.9, 0.8 ya da 0.7' lik T_4/T_1 Oranının Geri Kazanımına Kadar Geçen Süre (dakika)

	0.9 T_4/T_1	0.8 T_4/T_1	0.7 T_4/T_1
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

Güvenilirlik:

Sugammadeks, pulmoner ya da kardiyak komplikasyonları olan hastalarda güvenilir şekilde kullanılmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Yetişkinlere yapılan intravenöz uygulamayı takiben, sugammadeks, aşağıdaki gibi farmakokinetik parametreler göstermiştir: 2.9 dakikalık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan hızlı dağılım fazı; 27 dakikalık dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}$) olan yavaş dağılım fazı; 2.2 saatlik eliminasyon yarı ömrü ve 15 litrelik kararlı hal dağılım hacmi (Vss). Klerensin 91 ml/dk olduğu hesaplanmıştır. Sugammadeks, IV bolus dozu olarak uygulandığında 1 ile 16 mg/kg dozaj aralığında doğrusal bir kinetik sergiler.

Dağılım:

Sugammadeksin kararlı hal dağılım hacmi 15 litredir. Erkek insan plazması ve tüm kan kullanılarak in vitro olarak gösterildiği üzere, ne sugammadeks ne de sugammadeks ve rokuronyum kompleksi plazma proteinleri veya eritrositlere bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Sugammadeksin eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 2.2 saattir ve plazma klerensinin 91 ml/dk olduğu tahmin edilmektedir. Bir kütle denge çalışmasında, dozun % 90' dan fazlasının 24 saat içinde atıldığı gösterilmiştir. En az % 95' i değişmeden atılan sugammadekse katkı sağlayan dozun % 96' sı idrarla atılmıştır. Feçes ya da ekspire edilen gaz ile atılım dozun % 0.02' sinden azdır. Sugammadeksin sağlıklı gönüllülere uygulanması, kompleks halindeki rokuronyumun artan renal eliminasyonu ile sonuçlanmıştır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum

Sugammadeks önerilen doz aralığında doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik popülasyon ve böbrek yetmezliği:

Değişen derecelerde böbrek fonksiyonu olan yaşlı hastalarda kreatinin klerensi (KICI) ile ölçülen farmakokinetik parametreler, popülasyon farmakokinetik (FK) analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Veritabanına, 65 ile 91 yaş arasında ve KICI değeri 26 ile 144 ml/dk arasında değişen 51 hasta ile yapılan bir çalışma dahil edilmiştir. Yaşlılardaki kreatinin klerensi,

denkleme göre KICI değerine bağlıdır: $CI = 87 \text{ ml/dk} + 0.61 \times (\text{KICI} - 105.4)$. Genel olarak yaşlı hastalarda hesaplanan FK parametreleri aşağıda gösterilmiştir:

Yaşlı (böbrek yetmezliği) Hastalarda (75 kg vücut ağırlığı) Sugammadexin FK Parametrelerinin Ölçümü			
FK Parametresi	Normal KICI: 80 ml/dk	Hafif Böbrek Yetmezliği KICI: 50 ml/dk	Orta Şiddetli Böbrek Yetmezliği KICI: 30 ml/dk
Eliminasyon Yarı Ömrü (saat)	3.1	4.0	5.0
Kararlı Haldeki Dağılım Hacmi (L)	16	16	16
Klerens (ml/dk)	72	54	41

Pediyatrik popülasyon:

0 ile 17 yaş arasındaki pediyatrik hastalardaki (n= 51) farmakokinetikler, popülasyon farmakokinetik (FK) analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. 18 yaşın altındaki hastalarda dağılım hacmi ve klerens, denkleme göre yaş ile artmaktadır: $CI = 91 \text{ ml/dk} \times e^{(-0.0808 \times (18 - \text{yaş}))}$ ve $V_{ss} = 14.6 \text{ L} \times e^{(-0.156 \times (18 - \text{yaş}))}$. İki tipik pediyatrik hastaya yönelik FK parametreleri aşağıda özetlenmiştir:

Tipik Pediyatrik Hastalarda Sugammadexin FK Parametreleri		
FK Parametresi	Çocuk (8 Yaş)	Adolesan (15 Yaş)
Eliminasyon Yarı Ömrü (sa)	0.9	1.7
Kararlı Haldeki Dağılım Hacmi (L)	3.1	9.1
Klerens (ml/dk)	41	71

Cinsiyet:

Cinsiyete bağlı farklılıklar gözlenmemiştir.

İrk:

Japon ve Asyalı sağlıklı denekler ile yapılan bir çalışmada, farmakokinetik parametrelerde klinik açıdan önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Vücut Ağırlığı:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Sugammadex, birçok organdan hızlıca atılır; bununla birlikte sıçanda kemik ve dişte bir miktar birikme olmuştur. Bağlanmada yer alan en olası bileşen, bu dokulardaki anorganik matris olan hidroksi apatittir. Genç ve yetişkin sıçanlar ile yapılan preklinik çalışmalarda, bu tutulmanın, diş rengi ya da kemik kalitesi, yapısı, yapım-yıkımı ve gelişimini istenmeyen şekilde etkilemediği gösterilmiştir. Yavru sıçanlarda, kesici dişlerde beyazımsı renk değişimi

gözlenmiştir ve tekrarlanan doz uygulamasından sonra diş minesi oluşumunda bozukluk gözlenmiştir, bununla birlikte klinik kullanım koşulları altındaki güvenilirlik sınırının (4 mg/kg olan tavsiye edilen insan dozu için 48–480’ den fazla) yeterince geniş olduğu düşünülmektedir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

BRIDION, aşağıda bahsedilenlerin dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Sugammadeks, aşağıdaki intravenöz çözeltiler ile mevcut infüzyonun intravenöz yoluna enjekte edilebilir: % 0.9 sodyum klorür, % 5 dekstroz, Gelofusine, % 0.45 sodyum klorür ve % 2.5 dekstroz, Ringer laktat çözeltisi, Ringer çözeltisi, Lactec, Lactec D ve G, Hespander, Veen-F, Physio 140, % 0.9’ luk sodyum klorür içinde % 5 dekstroz ve % 5’ lik dekstroz içeren isolyte P.

Eğer BRIDION diğer ilaçlar için de kullanılan aynı infüzyon yolu ile uygulanırsa, BRIDION ve BRIDION ile geçimsizliği kanıtlanan ve BRIDION ile geçimliliği belirlenmemiş olan ilaçların uygulaması arasında bu infüzyon yolunun yeterli şekilde yıkanması (örn.% 0.9 sodyum klorür) önemlidir. Pediyatrik hastalar için BRIDION % 0.9 sodyum klorür kullanılarak 25 mg/ml konsantrasyona seyreltilebilir (bakınız Bölüm 6.3).

Fiziksel geçimsizlik, verapamil, ondansetron ve ranitidin ile gözlenmiştir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

İnfüzyon sıvılarının seyreltilmesinden sonra (bakınız Bölüm 6.6) 2 °C ile 25 °C’ de 48 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilen ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadıysa, kullanımdan önceki kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcı/uygulayıcının sorumluluğudur ve seyreltme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıysa genellikle 2 °C ile 8 °C’ de 24 saatten fazla değildir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanır. Flakonlar, 5 gün boyunca karton kutu dışında saklanabilir.

Seyreltilen ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3’ e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Gri klorobutil kauçuk tıparlar ile kapatılan hidrolitik dirençli tip I JP/USP/Ph. Eur. cam flakonda bulunan tek kullanımlık enjeksiyon. Kauçuk tıparlar, 'flip-off' ve roll-on alüminyum kapşonlu kapaklı cam flakonlar üzerindeki yerine oturtulur.

Flakonun kauçuk tıpası lateks içermemektedir.

5 ml'lik (10 flakon) sunumlar halinde ambalajlanmaktadır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Schering – Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.ř.
Maya Plaza
Yıldırım Ođuz Göker Caddesi
34335 Akatlar - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

129/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ