

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nobridex 100 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 100 mg sugammadexu ve formě sodné soli sugammadexu. Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 200 mg sugammadexu ve formě sodné soli sugammadexu. Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 500 mg sugammadexu ve formě sodné soli sugammadexu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje až 9,7 mg sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý až světle žlutohnědý roztok, prakticky prostý viditelných částic.

pH roztoku je 7 - 8 a osmolalita 300 - 500 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Reverze neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem u dospělých. Pro pediatrickou populaci: u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let je sugammadex doporučen pouze pro rutinní reverzi blokády vyvolané rokuroniem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Sugammadex má být podáván pouze anesteziologem nebo pod jeho dohledem. Doporučuje se použití odpovídající monitorovací techniky ke sledování zotavení z neuromuskulární blokády (viz bod 4.4). Doporučená dávka sugammadexu závisí na stupni neuromuskulární blokády, která má být zrušena. Doporučená dávka nezávisí na způsobu vedení anestezie. Sugammadex lze používat k reverzi různých stupňů neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem:

Dospělí

Rutinní reverze

Doporučená dávka sugammadexu po bloádě vyvolané podáním rokuronie nebo vekuronie je 4 mg/kg, jestliže je při monitorování hloubky neuromuskulární blokády v režimu PTC (post-tetanic counts) dosaženo 1 - 2 svalových záškubů. Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 3 minut (viz bod 5.1).

Sugammadex v dávce 2 mg/kg se doporučuje, pokud při spontánním odeznění nervosvalové blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem došlo ke spontánnímu zotavení alespoň do opětovného objevení T_2 . Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 2 minut (viz bod 5.1).

Použití doporučeného dávkování k rutinní reverzi vyústí v o něco rychlejší medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 u rokuronie ve srovnání s vekuronie vyvolanou neuromuskulární bloádou (viz bod 5.1).

Okamžitá reverze bloády navozené rokuronie

Je-li klinicky nutná okamžitá reverze neuromuskulární bloády po podání rokuronie, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg 3 minuty po dávce bolusu bromidu rokuronie v dávce 1,2 mg/kg, je možné očekávat medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 asi 1,5 minuty (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádná doporučující použití sugammadexu pro okamžitou reverzi bloády vyvolané vekuronie.

Opětovné podání sugammadexu

Ve výjimečných případech rekurence neuromuskulární bloády po operaci (viz bod 4.4) po iniciálním podání sugammadexu v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg je doporučeno podání opakované dávky 4 mg/kg. Po druhé dávce sugammadexu se má pacient přísně monitorovat, aby byl zajištěn setrvalý návrat neuromuskulární funkce.

Opětovné podání rokuronie nebo vekuronie po sugammadexu

Pro čekací dobu pro opětovné podání rokuronie nebo vekuronie po sugammadexem zrušené bloádě viz bod 4.4.

Dodatečné informace pro zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Podání sugammadexu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů vyžadujících dialýzu (clearance kreatininu < 30 ml/min)) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Klinické studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin neposkytují dostatečné informace o bezpečnosti, které by podporovaly použití sugammadexu u těchto pacientů (viz také bod 5.1).

Pro lehkou a středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 a < 80 ml/min): doporučené dávky jsou stejné jako pro dospělé bez poruchy funkce ledvin.

Starší pacienti

Při podání sugammadexu po bloádě navozené rokuronie v době opětovného objevení se T_2 byl medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 u dospělých (18 - 64 let) 2,2 minuty, u starších dospělých (65 - 74 let) 2,6 minuty a u velmi starých dospělých (75 let a více) 3,6 minuty. Přestože doba obnovení u starších pacientů má tendenci být pomalejší, doporučuje se stejná dávka jako pro dospělé (viz bod 4.4).

Obézní pacienti

U obézních pacientů, včetně pacientů s morbidní obezitou (index tělesné hmotnosti ≥ 40 kg/m²) má být dávka sugammadexu založena na aktuální tělesné hmotnosti. Doporučená dávka má být stejná jako pro dospělé.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny klinické studie. Je třeba dbát opatrnosti, pokud se zvažuje použití sugammadexu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo v případech, kdy je porucha funkce jater doprovázena koagulopatií (viz bod 4.4).

Pro lehkou až středně těžkou poruchu funkce jater: jelikož se sugammadex vylučuje hlavně ledvinami, nejsou potřeba žádné úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Údaje týkající se pediatrické populace jsou omezené (pouze jedna klinická studie reverze blokády navozené rokuroniem při znovuoobjevení se T₂).

Děti a dospívající

Pro **rutinní reverzi** blokády navozené rokuroniem u dětí a dospívajících (2 - 17 let) v době opětovného objevení se T₂ je doporučen sugammadex v dávce 2 mg/kg.

Aby se zvýšila přesnost dávkování u pediatrické populace, může být Norbidex 100 mg/ml naředěn na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.6).

Ostatní rutinní reverzní situace nebyly zkoumány a dokud nebudou k dispozici další údaje, nedoporučují se.

Okamžitá reverze u dětí a dospívajících nebyla zkoumána a dokud nebudou k dispozici další údaje, nedoporučuje se.

Donošení novorozenci a malé děti:

Jsou pouze omezené zkušenosti s použitím sugammadexu u malých dětí (30 dnů až 2 roky); použití u donošených novorozenců (mladších 30 dnů) nebylo studováno. Použití sugammadexu u donošených novorozenců a malých dětí se proto nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Způsob podání

Sugammadex se má podávat intravenózně v jednorázové bolusové injekci. Dávka se má podávat rychle, během 10 sekund do existujícího intravenózního setu (viz bod 6.6). V klinických studiích se sugammadex podával pouze jako jednorázová bolusová injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako po jakékoli jiné anestezii s neuromuskulární bloádou se doporučuje monitorovat pacienta v období bezprostředně následujícím po operaci kvůli nežádoucím příhodám včetně rekurence neuromuskulární blokády.

Monitorování dýchacích funkcí během zotavení

Dokud není po reverzi neuromuskulární blokády obnoveno adekvátní spontánní dýchání, je u pacientů nutná ventilační podpora. I když je zotavení z neuromuskulární blokády kompletní, mohou jiné léky použité v peri- nebo postoperačním období utlumit dýchání, a proto by stále mohla být potřebná ventilační podpora.

Pokud dojde po extubaci k rekurenci neuromuskulární blokády, má následovat adekvátní ventilace.

Rekurence neuromuskulární blokády

V klinických studiích se subjekty, jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, byla po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorována s incidencí 0,20 % rekurence neuromuskulární blokády, a to na základě monitorování neuromuskulární blokády nebo klinického nálezu. Použití nižších než doporučených dávek může vést ke zvýšenému riziku rekurence neuromuskulární blokády po její počáteční reverzi a nedoporučuje se (viz body 4.2 a 4.8).

Vliv na hemostázu

Ve studii s dobrovolníky s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu průměrnému prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) o 17 %, resp. 22 % a mezinárodního normalizovaného poměru pro protrombinový čas [PT(INR)] o 11 %, resp. 22 %. Tato limitovaná prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce (≤ 30 minut). Na základě klinického souboru dat (N = 3 519) a specifické studie s 1 184 pacienty podstupujícími operaci fraktury celkového proximálního femuru/ operaci s náhradou velkých kloubů neměl samotný sugammadex v dávce 4 mg/kg nebo v kombinaci s antikoagulancii žádný klinicky relevantní účinek na incidenci peri- a pooperačních krvácivých komplikací.

V *in vitro* experimentech byla zaznamenána farmakodynamická interakce (prodloužení aPTT a PT) s antagonisty vitamínu K, nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem. U pacientů, kteří profylakticky dostávají antikoagulancia rutinně po operaci, není tato farmakodynamická interakce klinicky relevantní. Je třeba dbát opatrnosti, pokud je použití sugammadexu zvažováno u pacientů léčených antikoagulancii po preexistující nebo současné onemocnění.

Zvýšené riziko krvácení nemůže být vyloučeno u pacientů:

- s dědičným deficitem koagulačního faktoru závislého na vitamínu K;
- s preexistujícími koagulopatiemi;
- léčených kumarinovými deriváty a při INR nad 3,5;
- užívajících antikoagulancia, kteří dostávají sugammadex v dávce 16 mg/kg.

Pokud je z lékařského hlediska nutné podat těmto pacientům sugammadex, musí anesteziolog rozhodnout, jestli užitek převyší možné riziko krvácivých komplikací a musí vzít v úvahu krvácivé epizody v anamnéze a druh plánované operace. Jestliže je těmto pacientům podáván sugammadex, doporučuje se monitorovat parametry hemostázy a koagulace.

Čekací doba pro opětovné podání neuromuskulárních blokátorů po předchozí reverzi sugammadexem:

Tabulka 1: Opětovné podání rokuronia a vekuronium po rutinní reverzi blokády (až do dávky sugammadexu 4 mg/kg)

Minimální čekací doba	Neuromuskulární blokátor a podaná dávka
5 minut	rocuronium v dávce 1,2 mg/kg
4 hodiny	rocuronium v dávce 0,6 mg/kg nebo vekuronium v dávce 0,1 mg/kg

Nástup neuromuskulární blokády může být prodloužen až o přibližně 4 minuty a trvání neuromuskulární blokády může být zkráceno na přibližně 15 minut po opětovném podání dávky rokuronia 1,2 mg/kg během 30 minut po podání sugammadexu.

Na základě FK modelování má být doporučená čekací doba u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin po rutinní reverzi blokády sugammadexem 24 hodin pro opětovné použití dávky rokuronia 0,6 mg/kg nebo vekuronium 0,1 mg/kg. Je-li požadována kratší čekací doba, dávka rokuronia pro novou neuromuskulární blokádu má být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuronia nebo vekuronium po okamžité reverzi blokády (sugammadex v dávce 16 mg/kg): Ve velmi vzácných případech, kdy je toto požadováno, je navržena čekací doba 24 hodin.

Jestliže je neuromuskulární blokáda požadována před uplynutím doporučené čekací doby, mají být použity **nesteroidní neuromuskulární blokátory**. Nástup depolarizujících neuromuskulárních blokátorů může být pomalejší, než je očekáváno, protože značná část postsynaptických nikotinových receptorů může být stále obsazena neuromuskulárním blokátorem.

Porucha funkce ledvin

Použití sugammadexu není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně těch, kteří potřebují dialýzu (viz bod 5.1).

Mělká anestezie

Pokud byla neuromuskulární blokáda v klinických studiích záměrně zrušena v průběhu anestezie, příležitostně byly zaznamenány známky mělké anestezie (pohyb, kašel, grimasy a přísátí tracheální kanyly).

Pokud je neuromuskulární blokáda zrušena, zatímco anestezie pokračuje, mají být dle klinické indikace podány další dávky anestetika a/nebo opiátů.

Výrazná bradykardie

Ve vzácných případech byla během minut po podání sugammadexu pro reverzi neuromuskulární blokády pozorována výrazná bradykardie. Vzácně může bradykardie vést k srdeční zástavě (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli hemodynamickým změnám během a po zrušení neuromuskulární blokády. Léčba anticholinergiky, jako je atropin, má být podána, pokud se objeví klinicky významná bradykardie.

Porucha funkce jater

Sugammadex se nemetabolizuje ani není vylučován játry; proto nebyly provedeny konkrétní studie u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být léčeni s velkou opatrností. V případě, že je porucha funkce jater doprovázena koagulopatií viz informace o vlivu na hemostázu.

Použití na jednotkách intenzivní péče (JIP)

Sugammadex nebyl hodnocen u pacientů, kterým bylo rokuronium nebo vekuronium podáno na jednotce intenzivní péče.

Použití pro reverzi blokády navozené jinými neuromuskulárními blokátory, než je rokuronium/vecuronium:

Sugammadex se nemá používat k reverzi blokády vyvolané nesteroidními neuromuskulárními blokátory, jako jsou přípravky obsahující suxamethonium nebo benzylisochinolin. Sugammadex se nemá používat k reverzi blokády vyvolané steroidními neuromuskulárními blokátory, jinými než rokuronium nebo vekuronium, protože pro tyto případy nejsou údaje o účinnosti a bezpečnosti. Jsou k dispozici limitované údaje o reverzi blokády vyvolané pankuroniem, ale v této situaci se nedoporučuje používat sugammadex.

Opožděné zotavení

Delší doba zotavení může být spojena s některými stavy vyvolávajícími prodloužení cirkulačního času, jako je kardiovaskulární onemocnění, vyšší věk (viz bod 4.2 pro čas nezbytný k zotavení u starších pacientů) nebo edematózní stav (např. těžká porucha funkce jater).

Lékové hypersenzitivní reakce: Kliničtí lékaři mají být připraveni na možnost vzniku lékových hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktických reakcí) a přijmout nezbytná opatření (viz bod 4.8).

Pacienti na dietě s nízkým příjmem sodíku

Jeden ml roztoku obsahuje až 9,7 mg sodíku. Dávka 23 mg sodíku je v podstatě považována za dávku „bez sodíku“. Pokud je třeba podat více než 2,4 ml roztoku, musí to být zohledněno u pacientů na dietě s nízkým příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace uvedené v tomto bodě jsou založeny na vazebné afinitě mezi sugammadexem a jinými léčivými přípravky, neklinických experimentech, klinických studiích a simulaci využívající model, který bere v

úvalu farmakodynamický účinek neuromuskulárně blokujících agens a farmakokinetickou interakci mezi neuromuskulárním blokátorem a sugammadexem. Na základě těchto údajů se neočekávají žádné klinicky významné farmakodynamické interakce s jinými léčivými přípravky, s výjimkou následujících: U toremifenu a kyseliny fusidové nelze vyloučit interakce v důsledku vytěsnění (nejsou předpokládány žádné klinicky relevantní interakce ze zachycení).

U hormonálních kontraceptiv nelze vyloučit klinicky relevantní zachycené interakce (nejsou předpokládány interakce v důsledku vytěsnění).

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost sugammadexu (interakce v důsledku vytěsnění)

Po podání určitých léků po sugammadexu může být teoreticky rokuronium nebo vekuronium ze sugammadexu vytěsněno. Jako výsledek může být pozorována rekurence neuromuskulární blokády. V této situaci musí být pacient ventilován. Podání léků způsobujících vytěsnění má být zastaveno v případě infuze. Po parenterálním podání jiného léčivého přípravku během 7,5 hodin po podání sugammadexu se mají v případech, kdy lze předpokládat potenciální interakci v důsledku vytěsnění, u pacientů pečlivě monitorovat známky rekurence neuromuskulární blokády (přibližně do 15 minut).

Toremifen

Při podání toremifenu, který má relativně vysokou vazebnou afinitu k sugammadexu a který se může vyskytnout v relativně vysoké plazmatické koncentraci, se může objevit vytěsnění vekuronie nebo rokuronie z vazby na sugammadex. Kliničtí lékaři si musí být vědomi, že obnova poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 by mohla být proto opožděna u pacientů, kterým byl toremifen podán v den operace.

Intravenózní podání kyseliny fusidové

Podání kyseliny fusidové v předoperační fázi může způsobit zpoždění obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9. V pooperační fázi se neočekává rekurence neuromuskulární blokády, protože infuze kyseliny fusidové trvá několik hodin a hladiny v krvi se kumulují během 2 – 3 dnů. Pro instrukce ohledně znovupodání sugammadexu viz bod 4.2.

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost jiných léčivých přípravků (zachycené interakce)

Po podání sugammadexu mohou být určité léky méně účinné kvůli nižší koncentraci volné látky v plazmě. Jestliže je taková situace pozorována, je klinickému lékaři doporučeno uvážit opětovné podání léku, podání terapeuticky ekvivalentního léku (přednostně z jiné chemické skupiny) a/nebo nefarmakologické intervence, jak je vhodné.

Hormonální kontraceptiva

Předpokládá se, že interakce mezi dávkou sugammadexu 4 mg/kg a progesteronem vede k podobnému snížení gestagenní expozice (34 % AUC), jako pokud se denní dávka perorálního kontraceptiva užije o 12 hodin později, což by mohlo vést ke snížení účinnosti. U estrogenů se předpokládá menší vliv.

Proto je podání bolusové dávky sugammadexu považováno za ekvivalentní jedné vynechané dávce **perorálního** steroidního kontraceptiva (buď kombinovaného nebo pouze progesteronového). Pokud je sugammadex podáván ve stejný den jako perorální kontracepce, postupuje se dle doporučení při vynechání dávky v příbalové informaci perorálního kontraceptiva. V případě **neperorální** hormonální kontracepce musí pacientka v příštích 7 dnech použít přídatnou nehormonální kontracepční metodu a řídit se radou v příbalové informaci léčivého přípravku.

Interakce v důsledku přetrvávajícího účinku rokuronie nebo vekuronie:

Jsou-li v pooperačním období použity léky, které potencují neuromuskulární blokádu, je nutné věnovat zvláštní pozornost možnosti rekurence neuromuskulární blokády. Viz seznam specifických léčivých přípravků, které potencují neuromuskulární blokádu, uvedený v příbalových informacích přípravků obsahujících rokuronium nebo vekuronium. Pokud je pozorována rekurence neuromuskulární blokády, stav pacienta může vyžadovat mechanickou ventilaci a opakované podání sugammadexu (viz bod 4.2).

Interference s laboratorními testy:

Obecně sugammadex neinterferuje s laboratorními testy, s možnou výjimkou sérové hladiny progesteronu. Interference s tímto testem je pozorována u plazmatických koncentrací sugammadexu 100 mikrogramů/ml (maximální plazmatická hladina po bolusové injekci dávky 8 mg/kg).

Ve studii s dobrovolníky s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu prodloužení aPTT o 17 %, resp. 22 % a PT (INR) o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce (≤ 30 minut). V in vitro experimentech byla zaznamenána farmakodynamická interakce (prodloužení aPTT a PT) s antagonisty vitamínu K, nefraciováním heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. Výše uvedené interakce u dospělých a varování v bodě 4.4 se mají vzít v úvahu také u pediatrické populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro sugammadex nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se těhotenství. Studie prováděné na zvířatech neukazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo poporodní vývoj.

Sugammadex se má podávat těhotným ženám s opatrností.

Kojení

Není známo, zda se sugammadex vylučuje do lidského mateřského mléka. Klinické studie na zvířatech ukázaly, že je sugammadex vylučován do mléka. Perorální absorpce cyklodextrinů je celkově nízká a neočekává se žádný vliv na kojené dítě po podání jednorázové dávky kojící ženě. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se podání sugammadexu, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Účinky sugammadexu na lidskou fertilitu nebyly hodnoceny. Studie hodnotící fertilitu provedené na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, zda má sugammadex vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Norbidex se podává spolu s neuromuskulárními blokátory a anestetiky u pacientů podstupujících chirurgický výkon. Proto je obtížné stanovit kauzalitu nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u chirurgických pacientů byly kašel, respirační komplikace při anestezii, komplikace anestezie, procedurální hypotenze a procedurální komplikace (časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost sugammadexu byla hodnocena u 3 519 jednotlivých subjektů na základě údajů z bezpečnostní databáze sdružených studií fáze I – III. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v placebem kontrolovaných studiích, v nichž byla subjektům podána anestezie a/nebo neuromuskulární blokátor (1 078 subjektům byl podán sugammadex, 544 placebo):

[velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$)

až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000)]

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky (preferované termíny)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Lékové hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Respirační komplikace při anestezii Komplikace anestezie (viz bod 4.4) Procedurální hypotenze Procedurální komplikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lékové hypersenzitivní reakce:

U některých pacientů a dobrovolníků se vyskytly hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (pro informace o dobrovolnících, viz níže uvedené Informace o zdravých dobrovolnících). V klinických studiích chirurgických pacientů byly tyto reakce hlášeny méně často a u hlášení po uvedení na trh je frekvence neznámá.

Tyto reakce kolísaly od izolovaných kožních reakcí k závažným systémovým reakcím (např. anafylaxe, anafylaktický šok) a objevovaly se u pacientů bez předchozí expozice sugammadexu. Symptomy spojené s těmito reakcemi mohou zahrnovat: zrudnutí, kopřivku, erytematózní exantém, (závažnou) hypotenzi, tachykardii, otok jazyka, otok hltanu, bronchospasmus a plicní obstrukční příhody. Závažné hypersenzitivní reakce mohou být fatální.

Respirační komplikace při anestezii:

Respirační komplikace při anestezii zahrnovaly záškuby jako reakci na zavádění endotracheální trubice, kašel, mírné bránění, excitaci během výkonu, kašel během úvodu do anestezie nebo během výkonu, nebo nástup spontánního dýchání související se zavedením anestezie.

Komplikace anestezie

Komplikace anestezie svědčící pro obnovu neuromuskulární funkce, včetně pohybu končetin nebo trupu nebo kašel v průběhu anestezie či operace, grimasy nebo přisátí k endotracheální trubici.

Viz bod 4.4 Mělká anestezie.

Procedurální komplikace

Procedurální komplikace zahrnovaly kašel, tachykardii, bradykardii, pohyb a zvýšení srdečního tepu.

Výrazná bradykardie

Po uvedení přípravku na trh byly během minut po podání sugammadexu pozorovány izolované případy výrazné bradykardie a bradykardie se srdeční zástavou (viz bod 4.4).

Rekurence neuromuskulární blokády

V klinických studiích se subjekty (N = 2 022), jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, bylo po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorováno s incidencí 0,20 % rekurence neuromuskulární blokády, a to na základě monitorování neuromuskulární blokády nebo klinických projevů (viz bod 4.4).

Informace o zdravých dobrovolnících

V randomizované, dvojité zaslepené studii byla zkoumána incidence lékových hypersenzitivních reakcí u zdravých dobrovolníků po podání až 3 dávek placeba (N = 76), sugammadexu v dávce 4 mg/kg (N = 151) nebo sugammadexu v dávce 16 mg/kg (N = 148). Hlášení podezření na hypersenzitivitu byla posuzována zaslepenou komisí. Incidence komisí potvrzené hypersenzitivity byla 1,3 % ve skupině dostávající placebo, 6,6 % ve skupině se sugammadexem v dávce 4 mg/kg a 9,5 % ve skupině se sugammadexem v dávce 16 mg/kg. Po podání placeba nebo sugammadexu v dávce 4 mg/kg nebyly hlášeny případy anafylaxe. Po podání první dávky sugammadexu v množství 16 mg/kg se vyskytl jeden potvrzený případ anafylaxe (incidence 0,7 %). Nebylo prokázáno zvýšení frekvence nebo závažnosti případů hypersenzitivity při opakovaném podávání sugammadexu. V předchozí studii s podobným uspořádáním se vyskytly tři potvrzené případy anafylaxe, všechny tři po podání sugammadexu v dávce 16 mg/kg (incidence 2,0 %). Podle databáze údajů sloučených z klinických studií fáze I zahrnují nežádoucí účinky považované za časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo velmi časté ($\geq 1/10$) a vyskytující se s vyšší frekvencí u subjektů, jimž byl podán sugammadex, než u subjektů s placebem dysgeuzii (10,1 %), bolest hlavy (6,7 %), nauzeu (5,6 %), urtikarii (1,7 %), pruritus (1,7 %), závrať (1,6 %), zvracení (1,2 %) a bolest břicha (1,0 %).

Dodatečné informace o zvláštních skupinách pacientů

Pacienti s plicním onemocněním: Z údajů po uvedení přípravku na trh a z jedné klinické studie zaměřené na pacienty s anamnézou plicních komplikací byl hlášený bronchospasmus označen jako nežádoucí účinek s možnou spojitostí s podáním přípravku. Jako u všech pacientů s anamnézou plicních komplikací má si být klinik vědom možnosti výskytu bronchospasmu.

Pediatrická populace

Limitované údaje naznačují, že bezpečnostní profil sugammadexu (do 4 mg/kg) u pediatrických pacientů byl podobný jako u dospělých.

Pacienti s morbidní obezitou

V jedné klinické studii věnované pacientům s morbidní obezitou byl profil nežádoucích účinků většinou podobný profilu u dospělých pacientů ze sdružených studií fáze I-III (viz tabulka 2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl hlášen 1 případ náhodného předávkování 40 mg/kg bez signifikantních nežádoucích účinků. Ve studii tolerance u lidí byl sugammadex podáván v dávkách až do 96 mg/kg. Nebyly hlášeny žádné na dávce závislé ani závažné nežádoucí účinky. Sugammadex může být odstraněn za použití hemodialýzy s vysokým filtračním průtokem, ale ne s nízkým filtračním průtokem. Na základě klinických studií jsou koncentrace sugammadexu v plazmě sníženy až o

70 % po 3 až 6 hodinách dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky, antidota, ATC kód: V03AB35

Mechanismus účinku:

Sugammadex je modifikovaný gama-cykloextrin, což je látka selektivně vázající relaxancia. Vytváří komplex s neuromuskulárními blokátory rokuronium nebo vekuronium v plazmě, a tím redukuje množství neuromuskulárně blokujících látek dostupných pro vazbu na nikotinové receptory v neuromuskulárním spojení. Výsledkem toho je reverze neuromuskulární blokády vyvolané rokuronium nebo vekuronium.

Farmakodynamické účinky

Sugammadex se podával v dávkách od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg v dávkovacích studiích s rokuronium navozenou blokádou (rokuronium- bromid v dávce 0,6; 0,9; 1,0 a 1,2 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) a s vekuronium navozenou blokádou (vecuronium- bromid v dávce 0,1 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) v rozličném časovém bodě/hloubce blokády. V těchto studiích byl jasně pozorován vztah mezi dávkou a odpovědí na tuto dávku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Sugammadex se může podávat v několika časových bodech po podání rokuronium- bromidu nebo vekuronium- bromidu:

Rutinní reverze – hluboká neuromuskulární blokáda

Pacienti byli v pilotní studii náhodně rozděleni do skupiny s rokuronium nebo vekuronium. Po poslední dávce rokuronium nebo vekuronium, při PTC 1 - 2, byl podán sugammadex v dávce 4 mg/kg nebo neostigmin v dávce 70 µg/kg v randomizovaném režimu. Doba od začátku podání sugammadexu nebo neostigminu k zotavení na hodnotu T_4/T_1 0,9 byla:

Tabulka 3: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při hluboké neuromuskulární blokádě (PTC 1 - 2) po rokuroniu nebo vekuroniu, k zotavení na T_4/T_1 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 mg/kg)
Rokuronium		
N	37	37
Medián (minuty)	2,7	49,0
Rozmezí	1,2 - 16,1	13,3 - 145,7
Vekuronium		
N	47	36
Medián (minuty)	3,3	49,9
Rozmezí	1,4 - 68,4	46,0 - 312,7

Rutinní reverze – střední neuromuskulární blokáda

V jiné pilotní studii byli pacienti náhodně rozděleni do skupin s rokuronium nebo vekuronium. Po poslední dávce rokuronium nebo vekuronium, při znovuoobjevení T_2 , byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmin v dávce 50 µg/kg v randomizovaném režimu. Doba od začátku podání sugammadexu nebo neostigminu k zotavení na T_4/T_1 0,9 byla:

Tabulka 4: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu po rokuroniu nebo vekuroniu při znovuoobjevení se T₂ k obnově na T₄/T₁ 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmín (50 mg/kg)
Rokuronium		
N	48	48
Medián (minuty)	1,4	17,6
Rozmezí	0,9 – 5,4	3,7 – 106,9
Vekuronium		
N	48	45
Medián (minuty)	2,1	18,9
Rozmezí	1,2 - 64,2	2,9 – 76,2

Sugammadexem navozené reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem bylo srovnáváno s reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cis-atrakuriem pomocí neostigminu. Při znovuoobjevení se T₂ byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmín v dávce 50 µg/kg. Sugammadex vedl k rychlejší reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem ve srovnání s reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cisatrankuriem pomocí neostigminu:

Tabulka 5: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při znovuoobjevení se T₂ po rokuroniu nebo cisatrankuriu k obnově T₄/T₁ na hodnotu 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Rokuronium a sugammadex (2 mg/kg)	Cisatrankurium a neostigmín (50 µg/kg)
N	34	39
Medián (minuty)	1,9	7,2
Rozmezí	0,7 - 6,4	4,2 - 28,2

Pro okamžitou reverzi

Doba obnovy z neuromuskulární blokády indukované suxamethoniem (1 mg/kg) byla porovnána se sugammadexem (16 mg/kg, o 3 minuty později) navozenou obnovou z rokuroniem vyvolané blokády (1,2 mg/kg).

Tabulka 6: Čas (minuty) od podání rokuronie a sugammadexu nebo suxamethonie k obnově T₁ 10%

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Rokuronium a sugammadex (16 mg/kg)	Suxamethonium (1 mg/kg)

N	55	55
Medián (minuty)	4,2	7,1
Rozmezí	3,5 - 7,7	3,7 - 10,5

Ve shromážděných analýzách byl hlášen následující čas obnovy pro 16 mg/kg sugammadexu po 1,2 mg/rokuronium-bromidu:

Tabulka 7: Doba (v minutách) od podání sugammadexu ve 3. minutě po podání rokuronia k obnově poměru T_4/T_1 na hodnoty 0,9; 0,8 nebo 0,7

	T_4/T_1 na 0,9	T_4/T_1 na 0,8	T_4/T_1 na 0,7
N	65	65	65
Medián (minuty)	1,5	1,3	1,1
Rozmezí	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Porucha funkce ledvin

Dvě otevřené klinické studie srovnávaly účinnost a bezpečnost sugammadexu u chirurgických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a bez ní. V jedné studii byl sugammadex podáván po blokádě indukované rokuroniem při 1 - 2 PTC (4 mg/kg; n = 68); v druhé studii byl sugammadex podáván při znovuoobjevení se T_2 (2 mg/kg; n = 30). Zotavení z blokády bylo mírně prodlouženo u pacientů s těžkou poruchou ledvin, ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou ledvin nebyly v těchto studiích hlášeny případy reziduální neuromuskulární blokády nebo rekurentní neuromuskulární blokády.

Pacienti s morbidní obezitou

Studie se 188 pacienty, u nichž byla diagnostikována morbidní obezita, zkoumala dobu do zotavení ze střední nebo hluboké neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuronem. Pacienti dostávali sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg podle úrovně blokády, dávkovaný randomizovaným, dvojitě zaslepeným způsobem buď podle aktuální tělesné hmotnosti nebo ideální tělesné hmotnosti. Sdružená analýza napříč hloubkou blokády a neuromuskulárními blokátory ukázala, že medián doby do obnovení TOF (train-of-four) poměru $\geq 0,9$ u pacientů s dávkováním podle aktuální tělesné hmotnosti (1,8 minuty) byla statisticky signifikantně kratší ($p < 0,0001$) než u pacientů s dávkováním podle ideální tělesné hmotnosti (3,3 minuty).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry sugammadexu byly vypočítány z celkového součtu koncentrací sugammadexu komplexně vázaného i nevázaného. Předpokládá se, že farmakokinetické parametry, jako je clearance a distribuční objem, jsou u anestetizovaných subjektů u komplexně vázaného i nevázaného sugammadexu stejné.

Distribuce

Pozorovaný distribuční objem sugammadexu v ustáleném stavu je u dospělých pacientů s normální renální funkcí přibližně 11 až 14 litrů (na základě konvenční nekompartimentové farmakokinetické analýzy). Sugammadex, ani komplex sugammadexu a rokuronia se neváže na plazmatické bílkoviny nebo erythrocyty, jak bylo prokázáno in vitro při použití v mužské plazmě a v plné krvi. Při podání ve formě i.v. bolusu vykazuje sugammadex v dávkovacím rozmezí od 1 do 16 mg/kg lineární kinetiku.

Metabolismus

V preklinických a klinických studiích nebyly zaznamenány žádné metabolity sugammadexu a jako cesta vylučování byla pozorována pouze renální exkrece nezměněného přípravku.

Eliminace

U dospělých pacientů v anestezii s normální renální funkcí je poločas eliminace ($t_{1/2}$) sugammadexu přibližně 2 hodiny a odhadovaná plazmatická clearance je zhruba 88 ml/min. Studie hmotnostní bilance ukázala, že > 90 % dávky bylo vyloučeno za 24 hodin. Devadesát šest procent dávky bylo vyloučeno močí, z čehož nejméně 95 % může být přisuzováno nezměněnému sugammadexu. Vylučování stolicí nebo vydechaným vzduchem bylo menší než 0,02 % dávky. Podání sugammadexu zdravým dobrovolníkům mělo za následek zvýšení renální eliminace rokuronia v komplexu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a věk

Ve farmakokinetické studii srovnávající pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální renální funkcí byly hladiny sugammadexu v plazmě podobné během první hodiny po podání a poté se hladina rychleji snižovala u kontrolní skupiny. Celková expozice sugammadexu byla prodloužena, což vedlo k 17krát vyšší expozici u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Nízké koncentrace sugammadexu jsou u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin detekovatelné ještě alespoň 48 hodin po podání dávky.

V druhé studii porovnávající subjekty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se subjekty s normální funkcí ledvin se s klesající mírou funkce ledvin clearance sugammadexu progresivně snižovala a $t_{1/2}$ se postupně prodlužoval s klesající funkcí ledvin. Expozice byla u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin dvakrát vyšší a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin pětikrát vyšší. Koncentrace sugammadexu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla 7 dní po podání dávky detekovatelná.

Tabulka 8: Souhrn farmakokinetických parametrů sugammadexu uváděných podle věku a renální funkce je uveden níže:

Vybrané charakteristiky pacientů				Průměrné předpokládané FK parametry (CV%)		
Demografie	Renální funkce Clearance kreatininu (ml/min)			Clearance (ml/min)	Distribuční objem v ustáleném stavu (l)	Poločas eliminace (hod)
Dospělý	Normální		100	88 (22)	12	2 (21)
40 let 75 kg	Porucha	Lehká	50	51 (22)	13	4 (22)
		Středně těžká	30	31 (23)	14	6 (23)
		Těžká	10	9 (22)	14	19 (24)
Starší lidé	Normální		80	75 (23)	12	2 (21)
75 let 75 kg	Porucha	Lehká	50	51 (24)	13	3 (22)
		Středně těžká	30	31 (23)	14	6 (23)
		Těžká	10	9 (22)	14	19 (23)
Dospívající	Normální		95	77 (23)	9	2 (22)
15 let 56 kg	Porucha	Lehká	48	44 (23)	10	3 (22)
		Středně těžká	29	27 (22)	10	5 (23)
		Těžká	10	8 (21)	11	17 (23)
Dítě	Normální		51	37 (22)	4	2 (20)
7 let 23 kg	Porucha	Lehká	26	19 (22)	4	3 (22)
		Středně těžká	15	11 (22)	4	5 (22)

		Těžká	5	3 (22)	5	20 (25)
--	--	-------	---	--------	---	---------

CV=variační koeficient

Pohlaví

Nebyly pozorovány rozdíly mezi pohlavími.

Rasa

Ve studiích zdravých Japonců a bělochů nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech. Omezené údaje nespovídají pro rozdíly ve farmakokinetických parametrech u Afroameričanů.

Tělesná hmotnost

Analýza populační farmakokinetiky u dospělých a starších pacientů neukázala klinicky významný vztah clearance a distribučního objemu s tělesnou hmotností.

Obezita

V jedné klinické studii s pacienty s morbidní obezitou byl podáván sugammadex v dávce 2 mg/kg a 4 mg/kg podle aktuální tělesné hmotnosti (n=76) nebo ideální tělesné hmotnosti (n=74). Expozice sugammadexu se zvýšila lineárně v závislosti na dávce po podání dávky podle aktuální tělesné hmotnosti nebo ideální tělesné hmotnosti. Mezi pacienty s morbidní obezitou a běžnou populací nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity opakované dávky, genotoxického potenciálu a reprodukční toxicity a studiích lokální tolerance nebo kompatibility s krví nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sugammadex je z organismu zvířat rychle odstraňován, ale byl zaznamenán reziduální sugammadex v kostech a zubech mláďat potkanů. Preklinické studie u mladých dospělých a dospělých potkanů ukazují, že sugammadex nemá negativní vliv na barvu zubů nebo kvalitu, strukturu nebo metabolismus kostí. Sugammadex nemá vliv na hojení zlomenin a přestavbu kostí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Fyzikální inkompatibilita byla pozorována s verapamilem, ondansetronem a ranitidinem.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření a naředění před použitím byla prokázána po dobu 48

hodin při teplotě 2 °C – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml nebo 5 ml roztoku v injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým víčkem a barevným odtrhovacím uzávěrem.

Balení: 10 injekčních lahviček obsahujících 2 ml nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Norbidex se může injikovat intravenózním setem s kontinuální infuzí následujícími intravenózními roztoky: chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%), glukózou 50 mg/ml (5%), chloridem sodným 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózou 25 mg/ml (2,5%), roztokem Ringer-laktátu, Ringerovým roztokem, glukózou 50 mg/ml (5%) v chloridu sodném 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní linka se má mezi podáním Norbidexu a jiných léčivých přípravků dostatečně propláchnout (např. 0,9% roztokem chloridu sodného).

Použití u pediatrické populace

Pro pediatrické pacienty se může přípravek Norbidex ředit chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Onkogen Kft.
Bécsi út 77-79
1037 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/279/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2025