

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sugammadex Kalceks 100 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml 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

Celkové množství sodíku je až 9,7 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok.

pH roztoku je mezi 7 a 8.

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 pediatrických pacientů od narození do 17 let je sugammadex doporučen pouze k 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 blokádě vyvolané podáním rokuronia nebo vekuronia 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 přibližně

3 minuty (viz bod 5.1).

Doporučuje se podávat sugammadex v dávce 2 mg/kg, pokud se při spontánním odeznění neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem objeví alespoň záškub T_2 . Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je přibližně 2 minuty (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 vekuroniem vyvolanou neuromuskulární blokádou (viz bod 5.1).

Okamžitá reverze blokády navozené rokuroniem

Je-li klinicky nutná okamžitá reverze neuromuskulární blokády po podání rokuronie, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg 3 minuty po bolusu rokuronium-bromidu 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 data doporučující použití sugammadexu k okamžité reverzi blokády vyvolané vekuroniem.

Opětovné podání sugammadexu

Ve výjimečných případech rekurence neuromuskulární blokády 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 pečlivě 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 blokáde 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 blokáde navozené rokuroniem v době 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 pacientů (65-74 let) 2,6 minuty a u velmi starých pacientů (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 je 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 (od narození do 17 let)

Aby se zvýšila přesnost dávkování u pediatrické populace, může být Sugammadex Kalceks 100 mg/ml

naředěn na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.6).

Rutiní reverze

Dávka 4 mg/kg sugammadexu je doporučena k reverzi blokády navozené rokuroniem, pokud zotavení dosáhlo alespoň 1-2 svalových záškubů.

Dávka 2 mg/kg je doporučena k reverzi blokády navozené rokuroniem v době objevení se T₂ (viz bod 5.1).

Okamžitá reverze

Okamžitá reverze u pediatrické populace nebyla zkoumána.

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 blokádou se doporučuje monitorovat pacienta v období bezprostředně následujícím po operaci kvůli nežádoucím příhodám včetně rekurence neuromuskulární blokády.

Monitorování dýchacích funkcí během zotavování

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 po extubaci dojde k rekurenci neuromuskulární blokády, má následovat přiměřená 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 rekurence neuromuskulární blokády s incidencí 0,20 %, 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 protrombinového času [PT(INR)] o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená 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 velkého kloubu 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 zvažujeme použití sugammadexu u pacientů léčených antikoagulancii pro preexistující nebo současně

onemocnění.

Zvýšené riziko krvácení nemůže být vyloučeno u pacientů:

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

Pokud je z lékařského hlediska nutné podat těmto pacientům sugammadex, musí anesteziolog rozhodnout, zda přínos převyšuje možné riziko krvácivých komplikací s ohledem na krvácivé epizody v anamnéze a typ 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 rokuronie a vekuronie po rutinní reverzi blokady (až do dávky sugammadexu 4 mg/kg)

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

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

Na základě farmakokinetického (FK) modelování má být doporučená čekací doba u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin po rutinní reverzi blokady sugammadexem 24 hodin pro opětovné použití rokuronie v dávce 0,6 mg/kg nebo vekuronie v dávce 0,1 mg/kg. Je-li požadována kratší čekací doba, dávka rokuronie pro novou neuromuskulární blokádu má být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuronie nebo vekuronie po okamžité reverzi blokady (sugammadex v dávce 16 mg/kg):

Ve velmi vzácných případech, kdy je toto požadováno, je doporučena 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 v průběhu anestezie zrušena, byly příležitostně zaznamenány známky mělké anestezie (pohyby, kašel, grimasy a přisávání k tracheální kanyli).

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

Výrazná bradykardie

Ve vzácných případech byla během několika minut po podání sugammadexu k reverzi neuromuskulární blokady 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 reverzi neuromuskulární blokady. Pokud je pozorována klinicky významná bradykardie, mají být podána anticholinergika, jako je atropin.

Porucha funkce jater

Sugammadex není metabolizován ani vylučován játry; proto nebyly provedeny specializované 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 k reverzi blokády navozené jinými neuromuskulárními blokátory, než je rokuronium nebo vekuronium

Sugammadex se nemá používat k reverzi blokády vyvolané **nesteroidními** neuromuskulárními blokátory, jako jsou přípravky obsahující suxamethonium nebo benzyliisochinolin.

Sugammadex se nemá používat k reverzi blokády vyvolané **steroidními** neuromuskulárními blokátory jinými než rokuronium nebo vekuronium, protože pro tyto případy nejsou k dispozici 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).

Hypersenzitivní reakce na léčivou látku

Kliničtí lékaři mají být připraveni na možnost výskytu hypersenzitivních reakcí na léčivou látku (včetně anafylaktických reakcí) a přijmout nezbytná opatření (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje až 9,7 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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 úvahu farmakodynamický účinek neuromuskulárních blokátorů a farmakokinetickou interakci mezi neuromuskulárními blokátory 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 (nepředpokládají se žádné klinicky relevantní interakce ze zachycení).

U hormonálních kontraceptiv nelze vyloučit klinicky relevantní interakce ze zachycení (nepředpokládají se interakce z vytěsnění).

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost sugammadexu (interakce v důsledku vytěsnění)

Po podání některých léků po sugammadexu může teoreticky dojít k vytěsnění rokuronium nebo vekuronium ze sugammadexu. Jako výsledek může být pozorována rekurence neuromuskulární blokády. V této situaci musí být pacient ventilován. Podání léků způsobujících vytěsnění má být v případě infuze zastaveno. V situacích, kdy lze předpokládat potenciální interakce v důsledku vytěsnění, mají být pacienti pečlivě sledováni kvůli známkám rekurence neuromuskulární blokády (přibližně do 15 minut) po parenterálním podání jiného léčivého přípravku, které se objeví během 7,5 hodin po podání sugammadexu.

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 proto mohla být 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 (interakce ze zachycení)

Po podání sugammadexu mohou být určité léky méně účinné kvůli nižší (volné) koncentraci v plazmě. Jestliže je taková situace pozorována, je klinickému lékaři doporučeno zvážit 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 sugammadexem v dávce 4 mg/kg a progesteronem vede k poklesu expozice progestagenu (34 % AUC) podobnému poklesu, který je pozorován při podání denní dávky perorálního kontraceptiva 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 progestagenního). 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 další 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 zesilují neuromuskulární blokádu, je nutné věnovat zvláštní pozornost možnosti rekurence neuromuskulární blokády. Viz seznam specifických léčivých přípravků, které zesilují neuromuskulární blokádu, uvedený v příbalových informacích přípravků obsahujících rokuronium nebo vekuronium. Pokud je pozorována rekurence neuromuskulární blokády, pacient 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 průměrnému 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, nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. Výše uvedené interakce u dospělých a upozornění 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 vztahující se k těhotenství. Studie prováděné na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo poporodní vývoj.

Sugammadex se má těhotným ženám podávat s opatrností.

Kojení

Není známo, zda se sugammadex vylučuje do lidského mateřského mléka. Klinické studie na zvířatech ukázaly, že je sugammadex vylučován do mateřského mléka. Perorální absorpce cyklodextrinů je obecně nízká a po podání jednorázové dávky kojící ženě se nepředpokládá žádný vliv na kojené dítě. 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 na zvířatech hodnotící fertilitu 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

Sugammadex 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 $< 1/10$)), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)).

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 orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky (preferované termíny) |
|--|------------------|--|
| Poruchy imunitního systému | Méně časté | Hypersenzitivní reakce na léčivou látku (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

Hypersenzitivní reakce na léčivou látku

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

Tyto reakce kolísaly od izolovaných kožních reakcí až po závažné systémové reakce (např. anafylaxe, anafylaktický šok) a objevovaly se u pacientů bez předchozí expozice sugammadexu.

Příznaky 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.

Po uvedení na trh byla pozorována hypersenzitivita jak na sugammadex, tak i na komplex sugammadexu s rokuroniem.

Respirační komplikace při anestezii

Respirační komplikace při anestezii zahrnovaly bránění se zavádění endotracheální kanyly, kašel, mírné záškuby, excitaci během výkonu, kašel během anestezie nebo během výkonu, nebo nástup spontánního dýchání pacienta související s anestezií.

Komplikace anestezie

Komplikace anestezie svědčící pro obnovu neuromuskulární funkce zahrnují pohyb končetin nebo trupu nebo kašel v průběhu anestezie či operace, grimasy nebo přisávání k endotracheální kanyli. Viz bod 4.4 Mělká anestezie.

Procedurální komplikace

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

Výrazná bradykardie

Po uvedení sugammadexu na trh byly po podání sugammadexu během několika minut 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, byla po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorována rekurence neuromuskulární blokády s incidencí 0,20 %, a to na základě monitorování neuromuskulární blokády nebo klinických projevů (viz bod 4.4).

Informace o zdravých dobrovolnících

V randomizované, dvojitě zaslepené studii byla zkoumána incidence hypersenzitivních reakcí na léčivou látku 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 dávce 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 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 zahrnují 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 sugammadexu 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 být lékař upozorněn na možný výskyt bronchospasmu.

Pediatrická populace

Ve studiích u pediatrických pacientů od narození do 17 let byl bezpečnostní profil sugammadexu (až do dávky 4 mg/kg) obecně podobný profilu pozorovanému u dospělých.

Pacienti s morbidní obezitou

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

Pacienti se závažným systémovým onemocněním

Ve studii s pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA (*American Society of Anesthesiologists*) zařazeni do skupiny 3 nebo 4 (pacienti se závažným systémovým onemocněním nebo pacienti se závažným systémovým onemocněním, které je trvale ohrožuje na životě), byl profil nežádoucích účinků u těchto pacientů s klasifikací ASA skupiny 3 a 4 obecně podobný jako u dospělých pacientů ve sdružených studiích fáze I až III (viz tabulka 2), viz bod 5.1.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 lze odstranit 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 neuromuskulárního blokátoru dostupného pro vazbu na nikotinové receptory v neuromuskulárním spojení. Výsledkem toho je reverze neuromuskulární blokády vyvolané rokuronium nebo vekuronium.

Farmakodynamické účinky

Sugammadex byl podáván 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 (vekuronium-bromid v dávce 0,1 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) v různých časových bodech/hloubkách blokády. V těchto studiích byl pozorován jasný 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 obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 byla:

Tabulka 3: Doba (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při hluboké neuromuskulární bloádě (PTC 1-2) po rokuroniu nebo vekuroniu, do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9

| Neuromuskulární blokátor | Léčebný režim | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| | Sugammadex (4 mg/kg) | Neostigmin (70 µg/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 |

Rutiní reverze – střední neuromuskulární blokáda

V jiné pivotalní studii byli pacienti náhodně rozděleni do skupin s rokuroniem nebo vekuroniem. Po poslední dávce rokuronie nebo vekuronie, při rekurenci 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 do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 byla:

Tabulka 4: Doba (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu po rokuroniu nebo vekuroniu při rekurenci T_2 do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9

| Neuromuskulární blokátor | Léčebný režim | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| | Sugammadex (2 mg/kg) | Neostigmin (50 µg/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 navozená reverze neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem byla srovnávána s reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cisatrakuriem pomocí neostigminu. Při rekurenci T_2 byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmin v dávce 50 µg/kg.

Sugammadex vedl k rychlejší reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem ve srovnání s reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cisatrakuriem pomocí neostigminu:

Tabulka 5: Doba (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při rekurenci T_2 po rokuroniu nebo cisatrakuriu do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9

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

K okamžité 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: Doba (minuty) od podání rokuronie a sugammadexu nebo suxamethonia do obnovení T_1 na hodnotu 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 podání rokuronium-bromidu v dávce 1,2 mg/kg:

Tabulka 7: Doba (minuty) od podání sugammadexu ve 3. minutě po podání rokuronie do obnovení 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); ve druhé studii byl sugammadex podáván při rekurenci T_2 (2 mg/kg; n = 30). Zotavení z blokády bylo mírně prodlouženo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce 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 vekuroniem. Pacienti dostávali sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg podle úrovně blokády, dávkovaný randomizovaným, dvojité zaslepeným způsobem buď podle aktuální 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).

Pediatrická populace

Od 2 do < 17 let:

Studie s 288 pacienty ve věku od 2 do < 17 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu proti neostigminu jako léku k reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Zotavení ze střední blokády do obnovení TOF poměru $\geq 0,9$ bylo významně rychlejší ve skupině se sugammadexem v dávce 2 mg/kg ve srovnání se skupinou s neostigminem (geometrický průměr 1,6 minuty pro sugammadex v dávce 2 mg/kg a 7,5 minuty pro neostigmin, poměr geometrických průměrů 0,22; 95 % CI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Sugammadex v dávce 4 mg/kg dosáhl reverze hluboké blokády s geometrickým průměrem 2,0 minuty, což je podobné výsledkům pozorovaným u dospělých. Tyto účinky byly konzistentní pro všechny studované věkové kohorty (2 až < 6; 6 až < 12; 12 až < 17 let) a pro rokuronium i vekuronium. Viz bod 4.2.

Od narození do < 2 let:

Studie se 145 pacienty ve věku od narození do < 2 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu

vs. neostigminu jako léku ke zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Doba do neuromuskulárního zotavení ze středního stupně blokády byla významně kratší ($p=0,0002$) u účastníků, kterým byl podáván sugammadex v dávce 2 mg/kg ve srovnání s neostigminem (medián 1,4 minuty pro sugammadex v dávce 2 mg/kg a 4,4 minuty pro neostigmin; poměr rizik=2,40; 95% CI: 1,37; 4,18). Sugammadex v dávce 4 mg/kg dosáhl rychlého neuromuskulárního zotavení z hluboké blokády s mediánem 1,1 minuty. Tyto účinky byly konzistentní pro všechny studované věkové kohorty (od narození do 27 dnů; od 28 dnů do < 3 měsíců; od 3 měsíců do < 6 měsíců a od 6 měsíců do < 2 let). Viz bod 4.2.

Pacienti s těžkým systémovým onemocněním

Studie s 331 pacienty, kteří byli dle klasifikace Americké společnosti anesteziologů (ASA) zařazeni do skupiny 3 nebo 4, zkoumala incidenci arytmií vyžadujících léčbu (sinusová bradykardie, sinusová tachykardie nebo jiné srdeční arytmie) vznikajících po podání sugammadexu.

U pacientů dostávajících sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg, nebo 16 mg/kg) byla incidence arytmií vyžadujících léčbu obecně podobná jako při podávání neostigminu (50 µg/kg až do maximální dávky 5 mg) + glykopyrronia (10 µg/kg až do maximální dávky 1 mg). Profil nežádoucích účinků u pacientů s klasifikací ASA skupiny 3 a 4 byl obecně podobný profilu u dospělých pacientů ve sružených studiích fáze I až III, proto úprava dávkování není nutná. Viz bod 4.8.

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 nekompartmentové farmakokinetické analýzy). Sugammadex ani komplex sugammadexu a rokuronia se neváže na plazmatické bílkoviny nebo erythrocyty, jak bylo prokázáno *in vitro* při použití mužské plazmy a plné krve.

Při podání ve formě i.v. bolusu vykazuje sugammadex v dávkovacím rozmezí od 1 do 16 mg/kg lineární kinetiku.

Biotransformace

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

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. Močí bylo vyloučeno 96 % dávky, z čehož nejméně 95 % může být přisuzováno nezměněnému sugammadexu. Vylučování stolicí nebo vydechovaným 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 během první hodiny po podání podobné 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 nejméně 48 hodin po podání dávky.

Ve 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 postupně

snižovala a $t_{1/2}$ se postupně prodlužoval. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla expozice 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

| Vybrané charakteristiky pacientů | | | | Průměrné předpokládané FK parametry (CV**%) | | |
|---------------------------------------|---|---------------|-----|---|--|---------------------------|
| Demografie Věk Tělesná hmotnost | Renální funkce Clearance kreatininu (ml/min) | | | Clearance (ml/min) | Distribuční objem v ustáleném stavu (l) | Eliminační poločas (h) |
| Dospělí | Normální | | 100 | 84 (26) | 13 | 2,2 (23) |
| 40 let 75 kg | Porucha | Lehká | 50 | 48 (28) | 15 | 4,1 (25) |
| | | Středně těžká | 30 | 29 (28) | 15 | 7,0 (26) |
| | | Těžká | 10 | 8,9 (27) | 16 | 23 (27) |
| Starší osoby | Normální | | 80 | 73 (27) | 13 | 2,6 (25) |
| 75 let 75 kg | Porucha | Lehká | 50 | 48 (27) | 15 | 4,1 (25) |
| | | Středně těžká | 30 | 29 (26) | 15 | 6,9 (25) |
| | | Těžká | 10 | 8,9 (28) | 16 | 23 (27) |
| Dospívající | Normální | | 95 | 71 (27) | 10 | 2,0 (23) |
| 15 let 56 kg | Porucha | Lehká | 48 | 41 (28) | 11 | 3,8 (25) |
| | | Středně těžká | 29 | 25 (28) | 12 | 6,3 (25) |
| | | Těžká | 9,5 | 7,4 (28) | 12 | 22 (28) |
| Děti mladšího školního věku | Normální | | 60 | 39 (29) | 5,8 | 2,1 (24) |
| 9 let 28 kg | Porucha | Lehká | 30 | 21 (27) | 6,3 | 4,0 (25) |
| | | Středně těžká | 18 | 12 (28) | 6,5 | 6,8 (26) |
| | | Těžká | 6,0 | 3,3 (28) | 6,7 | 25 (27) |
| Děti předškolního věku | Normální | | 37 | 22 (26) | 3,4 | 2,1 (24) |
| 3,5 roku 15 kg | Porucha | Lehká | 18 | 11 (28) | 3,5 | 4,2 (25) |
| | | Středně těžká | 11 | 6,1 (27) | 3,6 | 7,6 (27) |
| | | Těžká | 3,7 | 1,6 (27) | 3,7 | 28 (27) |
| Batole | Normální | | 28 | 16 (28) | 2,5 | 2,1 (24) |
| 1,5 roku 11 kg | Porucha | Lehká | 14 | 7,6 (28) | 2,5 | 4,4 (26) |
| | | Středně těžká | 8,4 | 4,2 (28) | 2,6 | 7,9 (28) |
| | | Těžká | 2,8 | 1,1 (27) | 2,6 | 29 (27) |
| Kojenec | Normální | | 21 | 12 (28) | 1,8 | 2,2 (24) |
| 6 měsíců 7,9 kg | Porucha | Lehká | 11 | 5,4 (27) | 1,9 | 4,6 (26) |
| | | Středně těžká | 6,4 | 2,9 (26) | 1,9 | 8,3 (26) |
| | | Těžká | 2,1 | 0,76 (28) | 1,9 | 32 (27) |
| Novorozenec | Normální | | 13 | 13 (28) | 1,1 | 1,3 (22) |
| 15 dní 3,8 kg | Porucha | Lehká | 6,4 | 5,7 (26) | 1,1 | 2,7 (23) |
| | | Středně těžká | 3,9 | 3,1 (27) | 1,1 | 4,8 (26) |
| | | Těžká | 1,3 | 0,77 (27) | 1,1 | 18 (26) |

*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 nesvědčí pro rozdíly ve farmakokinetických

parametrech u černochů nebo 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 se z organismu laboratorních zvířat rychle vylučuje, 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

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (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.

Byla hlášena fyzikální inkompatibilita s verapamilem, ondansetronem a ranitidinem.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření injekční lahvičky a naředění před použitím byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v zodpovědnosti 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

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml nebo 5 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou, a zapečetěné hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky jsou baleny v krabičkách.

Velikost balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Je možné použít pouze čiré roztoky bez viditelných částic.

Tento léčivý přípravek se může injikovat intravenózním setem pro kontinuální infuzi s následujícími intravenózními roztoky:

- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml)
- 0,45% roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) a 2,5% roztok glukózy (25 mg/ml)
- Ringerův infuzní roztok
- Ringerův infuzní roztok s natrium-laktátem
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

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

Použití u pediatrické populace

Pro pediatrické pacienty se může přípravek Sugammadex Kalceks ředit 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) 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

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Rīga, LV-1057
Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/607/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 8. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2025