

## 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 pediatrických pacientů od narození 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 neuromuskulární 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 rokuronia ve srovnání s vekuroniem vyvolanou neuromuskulární bloádou (viz bod 5.1).

#### Okamžitá reverze bloády navozené rokuroniem

Je-li klinicky nutná okamžitá reverze neuromuskulární bloády po podání rokuronia, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg 3 minuty po dávce bolusu bromidu rokuronia 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 vekuroniem.

#### Opětovné podání sugammadexu

Ve výjimečných případech rekukurence 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 rokuronia nebo vekuronia po sugammadexu

Pro čekací dobu pro opětovné podání rokuronia nebo vekuronia 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  $\geq 30$  a < 80 ml/min): doporučené dávky jsou stejné jako pro dospělé bez poruchy funkce ledvin.

##### Starší pacienti

Při podání sugammadexu po bloádě navozené rokuroniem 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  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) 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 (od narození do 17 let)*

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

#### Rutinní 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 T<sub>2</sub> (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 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 ( $\leq 30$  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 antikoagulační rutinně po operaci, není tato farmakodynamická interakce klinicky relevantní. Je třeba dbát opatrnosti, pokud je použití sugammadexu zvažováno u pacientů léčených antikoagulancii pro 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 antikoagulační, kteří dostávají sugammadex v dávce 16 mg/kg.

Pokud je z lékařského hlediska nutné podat těmto pacientům sugammadex, musí anesteziolog rozhodnout, jestli užitek převyšuje 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 rokuroniumu a vekuroniumu po rutinní reverzi blokád (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 blokád může být prodloužen až o přibližně 4 minuty a trvání neuromuskulární blokád může být zkráceno na přibližně 15 minut po opětovném podání dávky rokuroniumu 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 blokád sugammadexem 24 hodin pro opětovné použití dávky rokuroniumu 0,6 mg/kg nebo vekuroniumu 0,1 mg/kg. Je-li požadována kratší čekací doba, dávka rokuroniumu pro novou neuromuskulární blokádu má být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuroniumu nebo vekuroniumu po okamžité reverzi blokád (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 benzyliisocholin. 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 pankuronium, 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 úvahu 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 vekuronium nebo rokuronium 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 rokuronium nebo vekuronium:

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 ( $\leq 30$  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 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	Časté	Respirační komplikace při

komplikace		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.

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 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, dvojitě zaslepené studii byla zkoumána incidence lékových hypersenzitivních reakcí u zdravých dobrovolníků po podání až 3 dávek placebo (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 placebo 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*

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 většinou podobný profilu u dospělých pacientů ze sdružených studií fáze I-III (viz tabulka 2).

#### *Pacienti s těžkým systémovým onemocněním*

Ve studii s pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists) zařazeni do skupiny 3 nebo 4 (pacienti s těžkým systémovým onemocněním nebo pacienti s těžkým 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 1 až 3 (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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky) případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto: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 T<sub>2</sub> k obnově na T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> 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 T<sub>2</sub> 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 T<sub>2</sub> po rokuroniu nebo cisatrankuriu k obnově T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> 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 T<sub>1</sub> 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, dvojité 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).

#### *Pediatrická populace:*

##### Od 2 do < 17 let:

Studie s 288 pacienty ve věku od 2 do < 17 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu vs neostigminu jako léku k reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuronem. Doba do neuromuskulárního zotavení ze středního stupně blokády do obnovení TOF poměru  $\geq 0,9$  bylo významně kratší 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 reverzi 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 k reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuronem. 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 ASA zařazeni do skupiny 3 nebo 4, zkoumala incidenci arytmií (sinusová bradykardie, sinusová tachykardie nebo jiné srdeční arytmie) vznikajících při léčbě po podání sugammadexu.

U pacientů dostávajících sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg, nebo 16 mg/kg) byla incidence arytmií vznikajících při léčbě 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 jako u dospělých pacientů ve sdružených studiích fáze 1 až 3, proto není nutná úprava dávkování. 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 nekompartimentové farmakokinetické analýzy). Sugammadex, ani komplex sugammadexu a rokuronia se neváže na plazmatické bílkoviny nebo erytrocyty, 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)
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 pacienti	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)

Novorozenci	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 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 inkompatibility byla pozorována s verapamilem, ondansetronem a ranitidinem.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 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

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 1. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 8. 2025