

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sugammadex Sandoz, 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera sól sodową sugammadeksu w ilości odpowiadającej 100 mg sugammadeksu (*Sugammadexum*).

Każda fiolka 2 ml zawiera sugammadeks sodowy w ilości odpowiadającej 200 mg sugammadeksu.

Każda fiolka 5 ml zawiera sugammadeks sodowy w ilości odpowiadającej 500 mg sugammadeksu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Zawiera do 9,7 mg/ml sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór przejrzysty, bezbarwny do koloru lekko żółtobrazowego, praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

pH wynosi od 7,0 do 8,0, a osmolalność od 300 do 500 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Odwrócenie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez rokuronium lub wekuronium u dorosłych.

Dzieci i młodzież: Zaleca się stosowanie sugammadeksu wyłącznie w rutynowym zniesieniu blokady wywołanej przez rokuronium u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Sugammadeks należy podawać wyłącznie przez lekarza anestezjologa lub pod jego nadzorem. Zaleca się zastosowanie odpowiedniej techniki monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu monitorowania przebiegu odwrócenia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (patrz punkt 4.4).

Zalecana dawka sugammadeksu zależy od stopnia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przeznaczonej do zniesienia.

Zalecana dawka nie zależy od schematu znieczulenia.

Sugammadeks może być stosowany w celu znoszenia różnych stopni blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez rokuronium lub wekuronium:

Rutynowe zniesienie blokady:

Zalecane jest zastosowanie sugammadeksu w dawce 4 mg/kg masy ciała (mc.) po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli zniesienie bloku osiągnęło co najmniej 1-2 w skali stymulacji tetanicznej (ang. post-tetanic counts, PTC). Mediana czasu do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wynosi około 3 minuty (patrz punkt 5.1).

Zaleca się zastosowanie sugammadeksu w dawce 2 mg/kg mc po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli spontaniczne zniesienie bloku wystąpiło do czasu co najmniej ponownego pojawienia się T_2 . Mediana czasu do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wynosi około 2 minuty (patrz punkt 5.1).

Stosowanie zalecanych dawek do rutynowego znoszenia bloku spowoduje wystąpienie nieco mniejszej mediany czasu do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 dla blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego rokuronium w porównaniu z wekuronium (patrz punkt 5.1).

Natychmiastowe zniesienie blokady wywołanej przez rokuronium:

Jeżeli istnieje kliniczna konieczność natychmiastowego zniesienia blokady po podaniu rokuronium, zaleca się podanie sugammadeksu w dawce 16 mg/kg mc. Jeżeli sugammadeks w dawce 16 mg/kg mc. podaje się 3 minuty po podaniu bromku rokuronium w bolusie w dawce 1,2 mg/kg mc., można oczekiwać, że mediana czasu do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wyniesie około 1,5 minuty (patrz punkt 5.1).

Nie ma danych zalecających stosowanie sugammadeksu do natychmiastowego zniesienia blokady wywołanej przez wekuronium.

Ponowne podanie sugammadeksu:

W wyjątkowych przypadkach nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po operacji (patrz punkt 4.4), zaleca się po podaniu dawki początkowej wynoszącej 2 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. podanie powtórnej dawki sugammadeksu wynoszącej 4 mg/kg mc. Po podaniu drugiej dawki sugammadeksu należy starannie monitorować pacjenta, aby upewnić się, że przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w pełni powróciło.

Ponowne podanie rokuronium lub wekuronium po podaniu sugammadeksu:

Czas oczekiwania na możliwość ponownego podania rokuronium lub wekuronium po zniesieniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez sugammadeks, patrz punkt 4.4.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania sugammadeksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów, u których jest konieczna dializa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) (patrz punkt 4.4).

Badania prowadzone z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie dostarczyły wystarczających informacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia, przemawiających za stosowaniem sugammadeksu u tych pacjentów (patrz także punkt 5.1).

W przypadku łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności nerek ($\text{klirens kreatyniny} \geq 30$ i $< 80 \text{ ml/min}$): zalecenia dotyczące dawkowania są takie same, jak u osób dorosłych bez zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Po podaniu sugammadeksu po ponownym wystąpieniu T_2 po blokadzie wywołanej rokuronium mediana czasu do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 u dorosłych (w wieku od 18 do 64 lat) wynosi 2,2 minuty, u osób starszych (w wieku od 65 do 74 lat) 2,6 minuty, a u osób w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) 3,6 minuty. Mimo iż czasy do powrotu przewodnictwa u osób w podeszłym wieku wydają się być dłuższe, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania u osób dorosłych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci otyli:

W przypadku pacjentów otyłych, w tym pacjentów chorobliwie otyłych (wskaźnik masy ciała (ang. BMI, body mass index) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), dawka sugammadeksu zależy od aktualnej masy ciała. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie prowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie sugammadeksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a także gdy zaburzeniom czynności wątroby towarzyszy koagulopatia (patrz punkt 4.4). W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawki, ponieważ sugammadeks jest wydalany głównie przez nerki.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat):

Sugammadex Sandoz w dawce 100 mg/ml można rozcieńczyć do stężenia 10 mg/ml, aby zwiększyć precyzję dawkowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 6.6).

Rutynowe odwracanie blokady

Dawka 4 mg/kg sugammadeksu jest zalecana w celu odwrócenia blokady wywołanej rokuronium, jeżeli odzyskanie przytomności osiągnęło co najmniej 1-2 w skali stymulacji tężcowej (ang. post-tetanic counts, PTC).

Dawka 2 mg/kg jest zalecana w celu odwrócenia blokady wywołanej rokuronium przy ponownym pojawieniu się T₂ (patrz punkt 5.1).

Natychmiastowe odwrócenie

Nie badano natychmiastowego znoszenia blokady u dzieci i młodzieży.

Noworodki i niemowlęta:

Doświadczenie dotyczące stosowania sugammadeksu u niemowląt (w wieku od 30. dnia do 2 lat) jest ograniczone, natomiast nie badano stosowania sugammadeksu u noworodków (w wieku do 30. dnia). Z tego względu stosowanie sugammadeksu u noworodków i niemowląt nie jest zalecane aż do czasu, gdy będą dostępne nowe dane.

Sposób podawania

Sugammadeks należy podawać dożylnie w pojedynczym bolusie. Bolus należy podać szybko, w ciągu 10 sekund, do istniejącego stałego wkłucia dożylnego (patrz punkt 6.6). W badaniach klinicznych sugammadeks podawano wyłącznie w postaci pojedynczego bolusa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jako że jest to typowa praktyka anestezyjologiczna po zastosowaniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, zaleca się monitorowanie pacjentów tuż po operacji pod kątem nieprzewidzianych zdarzeń, w tym nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Monitorowanie czynności oddechowej w czasie znoszenia bloku:

Obowiązkowe jest stosowanie u pacjentów wentylacji mechanicznej do czasu powrotu własnej czynności oddechowej po zniesieniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Nawet jeżeli ustąpienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest całkowite, inne produkty lecznicze stosowane w okresie przed- i pooperacyjnym mogą zmniejszyć wydolność oddechową i z tego względu wentylacja mechaniczna może być nadal wymagana.

Jeżeli powróci blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po ekstubacji, należy zapewnić odpowiednią wentylację.

Nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych rokuronium lub wekuronium, podczas których sugammadeks był podawany w dawce zależnej od stopnia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, zaobserwowano nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego z częstością 0,20% na podstawie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub dowodów klinicznych. Zastosowanie mniejszych dawek niż zalecane może prowadzić do zwiększonego ryzyka nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po jej początkowym zniesieniu. Takie postępowanie nie jest zalecane (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wpływ na hemostazę:

W badaniu z udziałem ochotników sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. oraz 16 mg/kg mc. powodował maksymalne średnie wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) odpowiednio o 17% i 22% oraz czasu protrombinowego, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [PT (INR)] odpowiednio o 11% i 22%. To ograniczone średnie wydłużenie aPTT i PT (INR) trwało krótko (≤ 30 minut). Na podstawie bazy danych klinicznych (n=3 519) oraz wyników badania przeprowadzonego z udziałem 1 184 pacjentów, u których zastosowano operacyjne leczenie złamania biodra/wykonano endoprotezoplastykę stawu biodrowego, nie stwierdza się klinicznie istotnego wpływu sugammadeksu w dawce 4 mg/kg mc., stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi, na częstość występowania około- i pooperacyjnych powikłań krwotocznych.

W badaniach *in vitro* zaobserwowano interakcje farmakodynamiczne (wydłużenie aPTT oraz PT) z antagonistami witaminy K, niefrakcjonowaną heparyną, heparynami drobnocząsteczkowymi, rywaroksabanem oraz dabigatranem. U pacjentów, u których stosuje się rutynową pooperacyjną profilaktykę lekami przeciwzakrzepowymi, taka interakcja farmakodynamiczna nie jest klinicznie istotna. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu użycia sugammadeksu u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi z powodu występującej wcześniej lub współwystępującej choroby.

Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka krwawienia u następujących pacjentów:

- z wrodzonym niedoborem czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K;
- z istniejącymi uprzednio koagulopatiami;
- przyjmujących pochodne kumaryny oraz z INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) powyżej 3,5;
- stosujących leki przeciwzakrzepowe, którzy otrzymują sugammadeks w dawce 16 mg/kg mc.

W razie medycznej konieczności podania tym pacjentom sugammadeksu, anestezjolog - biorąc pod uwagę wywiad pacjenta dotyczący epizodów krwawień oraz rodzaj planowanego zabiegu - musi zdecydować, czy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych. W razie podawania tym pacjentom sugammadeksu, zaleca się monitorowanie hemostazy i parametrów krzepnięcia.

Czasy odczekania do ponownego podania środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe po zniesieniu bloku przez sugammadeks:

Tabela 1 Ponowne podanie rokuronium lub wekuronium po rutynowym zniesieniu blokady (sugammadeks w dawce do 4 mg/kg mc.):

Minimalny czas odczekania	Środek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe oraz dawka, jaka ma być podana
5 minut	rokuronium w dawce 1,2 mg/kg mc.
4 godziny	rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. lub wekuronium w dawce 0,1 mg/kg mc

Po ponownym podaniu rokuronium w dawce wynoszącej 1,2 mg/kg mc. w ciągu 30 minut po podaniu sugammadeksu, początek wystąpienia blokady nerwowo-mięśniowej może być wydłużony do około 4 minut, a czas utrzymywania się tej blokady może się skrócić do około 15 minut.

W oparciu o model PK ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed ponownym podaniem rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. lub wekuronium w dawce 0,1 mg/kg mc. po rutynowym zniesieniu blokady przez sugammadeks, zaleca się odczekać 24 godziny. Jeśli czas oczekiwania musi być krótszy, w celu wywołania nowej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy podać rokuronium w dawce wynoszącej 1,2 mg/kg mc.

Ponowne podanie rokuronium lub wekuronium po natychmiastowym zniesieniu blokady (sugammadeks w dawce 16 mg/kg mc.): W bardzo rzadkich przypadkach, gdy takie postępowanie może być konieczne, proponuje się oczekiwanie 24 godzin.

Jeżeli konieczna jest blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przed upływem zalecanego czasu odczekania, należy zastosować **niesteroidowy środek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe**. Środek depolaryzujący blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może zacząć działać wolniej niż w przewidywanym czasie, ponieważ znaczna część postsynaptycznych receptorów nikotynowych może wciąż być wysycona przez środek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania sugammadeksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym także u pacjentów wymagających dializoterapii (patrz punkt 5.1).

Płytkie znieczulenie:

Gdy w badaniach klinicznych znoszono blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w trakcie znieczulenia, czyli w sytuacji, gdy celem było badanie znoszenia blokady, czasem stwierdzano oznaki płytkiego znieczulenia (poruszanie, kaszel, grymasy twarzy oraz ssanie rurki do intubacji). W przypadku znoszenia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie trwania znieczulenia należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podać dodatkowe dawki środka znieczulającego i (lub) opioidu.

Znaczna bradykardia:

W rzadkich przypadkach obserwowano występowanie znacznej bradykardii w ciągu kilku minut po podaniu sugammadeksu w celu zniesienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Sporadycznie bradykardia może prowadzić do zatrzymania krążenia (patrz punkt 4.8). Należy ściśle monitorować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany parametrów hemodynamicznych w czasie trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i po jej zniesieniu. W przypadku stwierdzenia istotnej klinicznie bradykardii, należy podać leki antycholinergiczne, takie jak atropina.

Zaburzenia czynności wątroby:

Sugammadeks nie jest metabolizowany ani wydalany przez wątrobę, z tego względu nie prowadzono badań u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować dużą ostrożność podczas stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli zaburzeniom czynności wątroby towarzyszy koagulopatia, należy zapoznać się z informacją dotyczącą wpływu produktu na hemostazę.

Oddziały intensywnej opieki medycznej:

Nie badano stosowania sugammadeksu w oddziałach intensywnej opieki medycznej u pacjentów otrzymujących rokuronium lub wekuronium.

Stosowanie do zniesienia bloku wywołanego przez środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe inne niż rokuronium czy wekuronium:

Sugammadeks nie powinien być stosowany do znoszenia blokady wywołanej przez **niesteroidowe** leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, takie jak związki suksynylocholino lub benzyloizocholinowe.

Sugammadeks nie powinien być stosowany do znoszenia blokady wywołanej przez **steroidowe** leki

blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe inne niż rokuronium lub wekuronium, ponieważ nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla takich związków. Dostępne są ograniczone dane dotyczące znoszenia blokady wywołanej przez pankuronium, ale nie zaleca się stosowania sugammadeksu w takich sytuacjach.

Opóźnione znoszenie bloku:

Schorzenia związane ze spowolnionym przepływem krwi np. choroba sercowo-naczyniowa, podeszły wiek (patrz punkt 4.2, czas powrotu przewodnictwa u osób starszych) lub stany obrzęku (np. ciężkie zaburzenia czynności wątroby) mogą być związane z dłuższym czasem potrzebnym do powrotu przewodnictwa.

Reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy:

Klinicyści powinni być przygotowani na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy (w tym reakcje anafilaktyczne) i powinni przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności (patrz punkt 4.8).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sugammadex Sandoz zawiera sól:

Ten produkt leczniczy zawiera do 9,7 mg sodu na jeden ml.

Fiolka 2 ml

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę co znaczy, że jest zasadniczo "wolny od sodu".

Fiolka 5 ml

Produkt leczniczy zawiera do 48,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) na fiolkę. Odpowiada to 2,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu w diecie dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje zawarte w tym punkcie oparte są o powinowactwo wiązania między sugammadeksem a innymi lekami, doświadczenia nie-kliniczne, badania kliniczne oraz symulacje w modelu uwzględniającym farmakodynamiczne działanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe oraz farmakokinetyczne interakcje między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe a sugammadeksem. W oparciu o te dane, nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji farmakodynamicznych z innymi lekami, za wyjątkiem poniższych:

W przypadku toremifenu oraz kwasu fusydowego nie można wykluczyć wystąpienia interakcji wyparcia (nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji związanych z wychwytem).

W przypadku hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie można wykluczyć wystąpienia klinicznie istotnych interakcji związanych z wychwytem (nie oczekuje się interakcji związanych z wyparciem).

Interakcje potencjalnie wpływające na skuteczność sugammadeksu (interakcje związane z wyparciem):

W wyniku podania niektórych produktów leczniczych po zastosowaniu sugammadeksu może teoretycznie mieć miejsce wyparcie rokuronium lub wekuronium z kompleksu z sugammadeksem. Wskutek tego można obserwować nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. W tej sytuacji pacjent musi być wentylowany. W razie infuzji należy przerwać podawanie produktu leczniczego, który spowodował reakcję wyparcia. W przypadku przewidywania możliwości wystąpienia interakcji związanej z wyparciem, należy starannie monitorować pacjentów pod kątem nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (w przybliżeniu do 15 minut), po podaniu pozajelitowym innego produktu leczniczego w okresie 7,5 godziny od podania sugammadeksu.

Toremifen:

W przypadku toremifenu, który cechuje się stosunkowo dużym powinowactwem do sugammadeksu i może osiągnąć stosunkowo duże stężenie w osoczu, może nastąpić wyparcie wekuronium lub

rokuronium z kompleksu z sugammadeksem. Dlatego lekarze powinni mieć świadomość, że czas do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 może być wydłużony u pacjentów, którzy otrzymali toremifen w dniu operacji.

Podanie dożylnie kwasu fusydowego:

Stosowanie kwasu fusydowego w okresie przedoperacyjnym może nieco wydłużyć czas do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9. Nie oczekuje się nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w fazie pooperacyjnej, ponieważ infuzja kwasu fusydowego trwa kilka godzin, a w badaniu krwi rezultaty widoczne są po upływie 2-3 dni. W przypadku ponownego podania sugammadeksu patrz punkt 4.2.

Interakcje potencjalnie wpływające na skuteczność innych produktów leczniczych (interakcje związane z wychwytem):

W wyniku podania sugammadeksu niektóre produkty lecznicze mogą być mniej skuteczne ze względu na zmniejszenie ich (wolnej frakcji) stężenia w osoczu. W przypadku wystąpienia takiej sytuacji, zaleca się rozważenie ponownego podania danego produktu leczniczego, podania produktu leczniczego o równoważnym działaniu terapeutycznym (najlepiej należącego do innej grupy związków chemicznych) i (lub) zastosowanie niefarmakologicznej interwencji.

Hormonalne leki antykoncepcyjne:

Stwierdzono, że interakcja pomiędzy sugammadeksem w dawce 4 mg/kg mc. a progestagenem może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na progestagen (34% AUC), podobnego do zmniejszenia w przypadku, gdy dobową dawkę hormonalnego leku antykoncepcyjnego zostanie przyjęta 12 godzin później, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności. Dla estrogenów działanie to wydaje się być mniejsze. Z tego względu uważa się, że podanie sugammadeksu w bolusie jest równoznaczne z pominięciem dobowej dawki przyjmowanych **doustnie** hormonalnych leków antykoncepcyjnych (zarówno złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych jak i zawierających tylko progestagen). Należy zapoznać się z zaleceniami przedstawionymi w ulotce dotyczącymi postępowania w przypadku pominięcia przyjęcia dawki leku antykoncepcyjnego, gdy przyjęto doustny lek antykoncepcyjny w tym samym dniu, w którym został podany sugammadeks. W przypadku hormonalnych leków antykoncepcyjnych **niestosowanych doustnie** należy zastosować dodatkową niehormonalną metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni oraz zapoznać się z zaleceniami zawartymi w ulotce stosowanego środka antykoncepcyjnego.

Interakcje wynikające z przedłużonego działania rokuronium lub wekuronium:

Jeżeli w okresie pooperacyjnym stosowane są produkty lecznicze, które mogą zwiększyć blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Należy zapoznać się z wykazem konkretnych produktów leczniczych nasilających blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podanym w ulotce informacyjnej dołączonej do opakowania rokuronium lub wekuronium. W przypadku nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może być konieczne zastosowanie mechanicznej wentylacji i ponowne podanie pacjentowi sugammadeksu (patrz punkt 4.2).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

Zazwyczaj sugammadeks nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych. Możliwym wyjątkiem jest badanie stężenia progesteronu w surowicy. Interferencję z tym testem obserwuje się przy stężeniu sugammadeksu w osoczu wynoszącym 100 mikrogramów/ml (największe stężenie w osoczu po podaniu 8 mg/kg mc. w bolusie).

W badaniu z udziałem ochotników, sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. oraz 16 mg/kg mc. powodował maksymalne średnie wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) odpowiednio o 17% i 22% i czasu protrombinowego PT (INR) odpowiednio o 11% i 22%.

To ograniczone średnie wydłużenie aPTT i PT (INR) trwało krótko (≤ 30 minut).

W badaniach *in vitro* zaobserwowano interakcje farmakodynamiczne (wydłużenie aPTT oraz PT) z antagonistami witaminy K, niefrakcjonowaną heparyną, heparynami drobnocząsteczkowymi, rywaroksabanem oraz dabigatranem (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji. U dzieci i młodzieży należy uwzględnić wspomniane powyżej interakcje dla dorosłych oraz ostrzeżenia w punkcie 4.4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących działania sugammadeksu w przypadku stosowania u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania sugammadeksu kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sugammadeks przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach potwierdzają przenikanie sugammadeksu do mleka. Zwykle wchłanianie cyklodekstryn po podaniu doustnym jest małe i nie jest spodziewany żaden wpływ na karmione dziecko po podaniu jednorazowej dawki sugammadeksu kobiecie karmiącej piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sugammadeksu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu sugammadeksu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest znany wpływ produktu Sugammadex Sandoz na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Sugammadex Sandoz podaje się pacjentom poddawanych zabiegom chirurgicznym jednocześnie ze środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i znieczulającymi. Z tego powodu trudno ustalić związek przyczynowy działań niepożądanych.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym to kaszel, powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem, powikłania związane ze znieczuleniem, niedociśnienie związane z zabiegiem oraz powikłania związane z zabiegiem (Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)).

Tabela 2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania sugammadeksu oceniono na podstawie zbiorczej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań fazy I–III, obejmującej 3 519 poszczególnych pacjentów. Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone w badaniach kontrolowanych placebo, w których pacjenci otrzymywali znieczulenie i (lub) środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (1 078 pacjentów otrzymywało sugammadeks, 544 pacjentów otrzymywało placebo).

[Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane (Preferowane nazewnictwo)
---------------------------------	-----------------------	---

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem Powikłania związane ze znieczuleniem (patrz punkt 4.4) Niedociśnienie związane z zabiegiem Powikłania po zabiegu

Opis wybranych działań niepożądanych:

Reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy:

U niektórych pacjentów i ochotników (informacje dotyczące ochotników podano poniżej w punkcie „Informacje o zdrowych ochotnikach”) obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym reakcje te zgłaszano niezbyt często, a w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu częstość występowania reakcji nadwrażliwości jest nieznana.

Reakcje nadwrażliwości były różnorodne, od miejscowych reakcji skórnych do ciężkich reakcji ogólnoustrojowych (tj. anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny) i występowały u pacjentów nieleczonych wcześniej sugammadeksem.

Objawy związane z tymi reakcjami obejmowały: uderzenia gorąca, pokrzywkę, wysypkę rumieniową, (ciężkie) niedociśnienie tętnicze krwi, tachykardię, obrzęk języka, obrzęk gardła, skurcz oskrzeli oraz epizody obturacji płuc. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą zakończyć się zgonem.

Powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem:

Powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem obejmowały krztuszenie się rurką do intubacji, kaszel, łagodne krztuszenie się, przebudzenie w trakcie operacji, kaszel podczas znieczulania lub w trakcie operacji lub spontaniczny oddech pacjenta, związany z zabiegiem znieczulenia.

Powikłania związane ze znieczuleniem:

Powikłania związane ze znieczuleniem, wskazujące na powrót czynności nerwowo-mięśniowych, obejmują ruchy kończyn lub ciała, albo kaszel, w czasie procedury znieczulania lub w trakcie operacji, grymasy twarzy, lub ssanie rurki intubacyjnej. Patrz punkt 4.4, płytkie znieczulenie.

Powikłania związane z zabiegiem:

Powikłania związane z zabiegiem obejmowały kaszel, tachykardię, bradykardię, poruszanie się oraz przyspieszone bicie serca.

Znaczna bradykardia:

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano sporadycznie przypadki występowania znacznej bradykardii i bradykardii z zatrzymaniem krążenia w ciągu kilku minut po podaniu sugammadeksu (patrz punkt 4.4).

Nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych rokuronium lub wekuronium, podczas których sugammadeks był podawany w dawce zależnej od stopnia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (n=2 022), zaobserwowano nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego z częstością 0,20% na podstawie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub dowodów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Informacje o zdrowych ochotnikach:

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badano częstość występowania reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy u zdrowych ochotników, którym podano nie więcej niż 3 dawki placebo (n=76), sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. (n=151) lub sugammadeks w dawce 16 mg/kg mc. (n=148). Zgłoszenia podejrzewanych przypadków nadwrażliwości były rozstrzygane przez komisję w trybie zaślepienym. Częstość występowania zatwierdzonych przypadków nadwrażliwości w grupach otrzymujących placebo, sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. oraz sugammadeks w dawce 16 mg/kg mc. wynosiła odpowiednio 1,3%, 6,6% i 9,5%. Nie zgłoszono przypadków anafilaksji po przyjęciu placebo lub sugammadeksu w dawce 4 mg/kg mc. Po przyjęciu pierwszej dawki sugammadeksu, wynoszącej 16 mg/kg mc. wystąpił pojedynczy przypadek zatwierdzonej anafilaksji (częstość występowania wynosiła 0,7%). Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania lub ciężkiego nasilenia nadwrażliwości w przypadku wielokrotnego podawania sugammadeksu.

We wcześniejszym badaniu o zbliżonym schemacie wystąpiły trzy zatwierdzone przypadki anafilaksji, wszystkie po podaniu sugammadeksu w dawce 16 mg/kg mc. (częstość występowania wynosiła 2,0%).

W zbiorczej bazie danych z badań fazy 1 do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub bardzo często ($\geq 1/10$) oraz występujących częściej u pacjentów przyjmujących sugammadeks niż u pacjentów z grupy placebo należą: zaburzenia smaku (10,1%), ból głowy (6,7%), nudności (5,6%), pokrzywka (1,7%), świąd (1,7%), zawroty głowy (1,6%), wymioty (1,2%) i ból brzucha (1,0%).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci z chorobami płuc:

W danych z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w jednym badaniu klinicznym prowadzonym specjalnie u pacjentów z powikłaniami płucnymi występującymi w przeszłości zgłoszono skurcz oskrzeli, jako zdarzenie niepożądane o możliwym związku z leczeniem. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli u wszystkich pacjentów, u których powikłania płucne wystąpiły w przeszłości.

Dzieci i młodzież

Z badań z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 17 lat wynika, że profil bezpieczeństwa sugammadeksu (do 4 mg/kg mc.) był zasadniczo podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Pacjenci chorobliwie otyli

W jednym dedykowanym badaniu klinicznym z udziałem chorobliwie otyłych pacjentów profil bezpieczeństwa był zasadniczo podobny do profilu u pacjentów dorosłych w połączonych badaniach fazy 1–3 (patrz Tabela 2).

Pacjenci z ciężką chorobą układową

W badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów ocenionych według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (ang. ASA, American Society of Anesthesiologist,) jako Klasy 3 lub 4 (pacjenci z ciężką chorobą układową lub pacjenci z ciężką chorobą układową stanowiącą stałe zagrożenie życia), profil działań niepożądanych u tych pacjentów ocenionych według klasyfikacji ASA jako Klasy 3 lub 4 był zasadniczo podobny do profilu u dorosłych pacjentów w badaniach fazy 1 do 3 łącznie (patrz Tabela 2). Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stwierdzono 1 przypadek przypadkowego przedawkowania po podaniu 40 mg/kg mc. bez znaczących działań niepożądanych. W badaniu tolerancji u ludzi sugammadeks był dobrze tolerowany w dawkach do 96 mg/kg mc. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych zależnych od dawki czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Sugammadeks można usunąć z organizmu metodą hemodializy wysokoprzepływowej (z błoną high flux), ale nie dializy niskoprzepływowej (z błoną low flux). Na podstawie badań klinicznych ustalono, że po trwającej od 3 do 6 godzin sesji dializoterapii stężenie sugammadeksu w osoczu zmniejsza się nawet o 70%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe produkty lecznicze, odtrutki, kod ATC: V03AB35

Mechanizm działania:

Sugammadeks jest zmodyfikowaną gamma cyklodekstryną wybiórczo wiążącą leki zwiotczające. Tworzy w osoczu kompleksy z rokuronium lub wekuronium, lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i zmniejsza ilość leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, który jest dostępny do związania z receptorami nikotynowymi w płytce nerwowo-mięśniowej. Powoduje to zniesienie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez rokuronium lub wekuronium.

Działanie farmakodynamiczne:

Sugammadeks był podawany w dawkach od 0,5 mg/kg mc. do 16 mg/kg mc. w badaniach dotyczących zależności odpowiedzi od dawki w czasie blokady wywołanej rokuronium (0,6; 0,9; 1,0 i 1,2 mg/kg mc. bromku rokuronium z i bez dawki podtrzymującej) oraz wekuronium (0,1 mg/kg mc. bromku wekuronium z i bez dawki podtrzymującej), w różnych punktach czasowych i (lub) głębokościach blokady. W tych badaniach zaobserwowano wyraźną zależność odpowiedzi od dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Sugammadeks można podawać w różnych punktach czasowych po podaniu bromku rokuronium lub wekuronium:

Rutynowe znoszenie blokady - głęboka blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

W podstawowym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rokuronium lub wekuronium. Po podaniu ostatniej dawki rokuronium lub wekuronium, gdy stopień stymulacji tężcowej (PTC) wynosił 1-2, podawano w losowej kolejności sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 70 µg/kg mc. Czas od początku podawania sugammadeksu lub neostygminy do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wyniósł:

Tabela 3 Czas (w minutach) od podania sugammadeksu lub neostygminy w głębokiej blokadzie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (1-2 PTC) po podaniu rokuronium lub wekuronium do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Sugammadeks (4 mg/kg mc.)	Neostygmina (70 µg/kg mc.)
Rokuronium		
N	37	37
Mediana (minuty)	2,7	49,0

Zakres	1,2-16,1	13,3-145,7
Wekuronium N	47	36
Mediana (minuty)	3,3	49,9
Zakres	1,4-68,4	46,0-312,7

Rutynowe znoszenie blokady – umiarkowana blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

W innym podstawowym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rokuronium lub wekuronium. Po podaniu ostatniej dawki rokuronium lub wekuronium, po wystąpieniu T₂, podawano w losowej kolejności sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 50 µg/kg mc. Czas od początku podawania sugammadeksu lub neostygminy do powrotu stosunku T₄/T₁ do 0,9 wyniósł

Tabela 4 Czas (w minutach) od podania sugammadeksu lub neostygminy po ponownym wystąpieniu T₂ po podaniu rokuronium lub wekuronium do powrotu stosunku T₄/T₁ do 0,9

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Sugammadeks (2 mg/kg mc.)	Neostygmina (50 µg/kg mc.)
Rokuronium N	48	48
Mediana (minuty)	1,4	17,6
Zakres	0,9-5,4	3,7-106,9
Wekuronium N	48	45
Mediana (minuty)	2,1	18,9
Zakres	1,2-64,2	2,9-76,2

Zniesienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez rokuronium po podaniu sugammadeksu porównano ze zniesieniem blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez cis-atrakurium po podaniu neostygminy. Po ponownym wystąpieniu T₂ podano sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 50 µg/kg mc. Dla sugammadeksu stwierdzono szybsze zniesienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez rokuronium w porównaniu ze zniesieniem blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez cis-atrakurium po podaniu neostygminy:

Tabela 5 Czas (w minutach) od podania sugammadeksu lub neostygminy po ponownym wystąpieniu T₂ po podaniu rokuronium lub cis-atrakurium do powrotu stosunku T₄/T₁ do 0,9:

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Rokuronium i sugammadeks (2 mg/kg mc.)	Cis-atrakurium i neostygmina (50 µg/kg mc.)
N	34	39
Mediana (minuty)	1,9	7,2
Zakres	0,7-6,4	4,2-28,2

Natychmiastowe zniesienie blokady:

Porównano czas do zniesienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez sukcynylocholinę (1 mg/kg mc.) z czasem zniesienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez rokuronium (1,2 mg/kg mc.) po podaniu sugammadeksu (16 mg/kg mc., 3 minuty później).

Tabela 6 Czas (w minutach) od podania rokuronium i sugammadeksu lub sukcynylocholiny do powrotu T1 10%

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Rokuronium i sugammadeks (2 mg/kg mc.)	Sukcynylocholina (1 mg/kg mc.)
N	55	55
Mediana (minuty)	4,2	7,1
Zakres	3,5-7,7	3,7-10,5

W analizie zbiorczej stwierdzono następujące czasy do zniesienia bloku dla sugammadeksu w dawce 16 mg/kg mc. po podaniu bromku rokuronium w dawce 1,2 mg/kg mc.:

Tabela 7 Czas (w minutach) od podania sugammadeksu 3 minuty po podaniu rokuronium do powrotu stosunku T4/T1 do 0,9; 0,8 lub 0,7

	T4/T1 do 0,9	T4/T1 do 0,8	T4/T1 do 0,7
N	65	65	65
Mediana (minuty)	1,5	1,3	1,1
Zakres	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Zaburzenia czynności nerek:

W dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sugammadeksu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i bez takich zaburzeń. W jednym badaniu sugammadeks podawano po wywołanej przez rokuronium blokadzie wynoszącej co najmniej 1-2 w skali stymulacji tężcowej (ang. post-tetanic counts, PTC) (4 mg/kg mc.; n=68); w drugim badaniu sugammadeks podawano po ponownym pojawieniu się T₂ (2 mg/kg mc.; n=30). Czas upływający do momentu ustąpienia blokady był umiarkowanie dłuższy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. W tych badaniach nie zgłoszono żadnych przypadków szczątkowej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego czy nawrotu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci chorobliwie otyli:

W badaniu z udziałem 188 pacjentów, u których rozpoznano chorobliwą otyłość, oceniano czas upływający od ustąpienia umiarkowanej lub głębokiej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez rokuronium lub wekuronium. Pacjenci otrzymywali sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc., odpowiednio do stopnia blokady, w zależności od aktualnej masy ciała lub idealnej masy ciała w sposób losowy i z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby. Po zebraniu danych dotyczących stopnia blokady nerwowo-mięśniowej oraz leku blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mediana czasu do uzyskania współczynnika ciągu czterech (ang. TOF, train of four) $\geq 0,9$ u pacjentów otrzymujących dawkę dostosowaną do rzeczywistej masy ciała (1,8 minuty) była w sposób statystycznie istotny krótsza ($p < 0,0001$) w porównaniu z grupą pacjentów, którym lek dawkowano według idealnej masy ciała (3,3 minuty).

Populacja pediatryczna:

W badaniu z udziałem 288 pacjentów w wieku od 2 do < 17 lat oceniano bezpieczeństwo i skuteczność sugammadeksu w porównaniu z neostygminą jako środka odwracającego blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną rokuronium lub wekuronium. Odwrócenie umiarkowanego bloku do uzyskania wskaźnika TOF $\geq 0,9$ było znacząco szybsze w grupie otrzymującej sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą neostygminę (średnia geometryczna 1,6 minuty dla sugammadeksu w dawce 2 mg/kg mc. i 7,5 minuty dla neostygminy, stosunek średnich geometrycznych 0,22, 95% CI (0,16, 0,32), ($p < 0,0001$)).

Sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. powodował odwrócenie bloku głębokiego w czasie, którego średnia geometryczna wynosiła 2,0 minuty. Podobne wyniki obserwowano u osób dorosłych. Efekty te były spójne dla wszystkich badanych kohort wiekowych (od 2 do < 6; od 6 do < 12; od 12 do < 17 lat) zarówno dla rokuronium, jak i wekuronium. Patrz punkt 4.2.

Pacjenci z ciężką chorobą układową:

W badaniu prowadzonym z udziałem 331 pacjentów ocenionych według klasyfikacji ASA jako Klasy 3 lub 4, oceniano częstość występowania związanych z leczeniem zaburzeń rytmu serca (bradykardii zatokowej, tachykardii zatokowej lub innych zaburzeń rytmu serca) po podaniu sugammadeksu.

U pacjentów otrzymujących sugammadeks (w dawce 2 mg/kg mc., 4 mg/kg mc. lub 16 mg/kg mc.) częstość występowania związanych z leczeniem zaburzeń rytmu serca była zasadniczo zbliżona do częstości obserwowanej w przypadku stosowania neostygminy (50 µg/kg mc. do dawki maksymalnej 5 mg) łącznie z glikopirolanem (10 µg/kg mc. do dawki maksymalnej 1 mg). Profil działań niepożądanych u pacjentów ocenionych według klasyfikacji ASA jako Klasy 3 lub 4 był zasadniczo podobny do profilu u dorosłych pacjentów w badaniach fazy 1 do 3 łącznie; z tego względu zmiana dawkowania nie jest konieczna. Patrz punkt 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne sugammadeksu zostały wyliczone w oparciu o całkowitą sumę stężenia sugammadeksu związanego i nie związanego w kompleks. Przyjmuje się, że u poddawanych znieczuleniu parametry farmakokinetyczne jak klirens i objętość dystrybucji są takie same dla sugammadeksu związanego i nie związanego w kompleks.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym sugammadeksu, obserwowana u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, wynosi w przybliżeniu 11 do 14 litrów (na podstawie konwencjonalnej, nie-przedziałowej analizy farmakokinetyki). Ani sugammadeks, ani kompleks sugammadeksu i rokuronium nie wiąże się z białkami osocza lub erytrocytami, co wykazano *in vitro*, stosując osocze i pełną krew pochodzące od mężczyzn.

Sugammadeks wykazuje kinetykę liniową w zakresie dawek od 1 do 16 mg/kg mc., jeżeli podawany jest jako bolus dożylny.

Metabolizm:

W badaniach przedklinicznych i klinicznych nie zaobserwowano żadnych metabolitów sugammadeksu, a jedyną drogą eliminacji jest wydalenie niezmienionego produktu przez nerki.

Eliminacja:

Okres półtrwania sugammadeksu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) u dorosłych znieczulonych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2 godziny, a szacunkowy klirens w osoczu wynosi około 88 ml/min. Badanie nad bilansem masowym wykazało, że > 90% dawki jest wydalone w ciągu 24 godzin. 96% dawki jest wydalone z moczem, a przynajmniej 95% z tej wartości stanowi sugammadeks w postaci niezmienionej. Wydalenie z kałem lub z wydychanym powietrzem stanowi mniej niż 0,02% dawki. Podanie sugammadeksu zdrowym ochotnikom było związane ze zwiększoną eliminacją kompleksu z rokuronium przez nerki.

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek a wiek:

W badaniu farmakokinetycznym, w którym porównywano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, stężenie sugammadeksu w osoczu było podobne w ciągu pierwszej godziny po podaniu dawki produktu, a potem szybciej obniżało się w grupie kontrolnej. Stwierdzono wydłużenie czasu całkowitej ekspozycji na sugammadeks, prowadzące do ekspozycji 17-krotnie większej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Małe stężenia sugammadeksu są wykrywalne przez co najmniej 48 godzin po jego podaniu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

W drugim badaniu, w którym porównywano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, klirens sugammadeksu stopniowo zmniejszał się, a okres $t_{1/2}$ stopniowo wydłużał się wraz z pogarszającą się czynnością nerek. Ekspozycja była dwukrotnie większa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i pięciokrotnie większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stężenia sugammadeksu w osoczu były niewykrywalne po 7 dniach po przyjęciu dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Tabela 8 Poniżej przedstawiono podsumowanie parametrów farmakokinetycznych sugammadeksu według wieku i czynności nerek:

Wybrane cechy pacjenta				Średnie przewidywane parametry PK (CV%)		
Dane demograficzne	Czynność nerek Klirens kreatyniny (ml/min)			Klirens (ml/min)	Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (l)	Okres półtrwania w fazie eliminacji (h)
Dorośli	Prawidłowa		100	84 (24)	13	2 (22)
40 lat	Zaburzenie	Łagodne	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Umiarkowane	30	28 (24)	14	7 (23)
		Ciężkie	10	8 (25)	15	24 (25)
Pacjenci w podeszłym wieku	Prawidłowa		80	70 (24)	13	3 (21)
75 lat	Zaburzenie	Łagodne	50	46(25)	14	4(23)
75 kg		Umiarkowane	30	28 (25)	14	7 (23)
		Ciężkie	10	8 (25)	15	24 (24)
Młodzież	Prawidłowa		95	72 (25)	10	2 (21)
15 lat	Zaburzenie	Łagodne	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg		Umiarkowane	29	24 (24)	11	6 (24)
		Ciężkie	10	7 (25)	11	22 (25)
Średnie dzieciństwo	Prowidłowa		60	40(24)	5	2 (22)
9 lat	Zaburzenie	Łagodne	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg		Umiarkowane	18	12 (25)	6	7 (24)
		Ciężkie	6	3 (26)	6	25 (25)

Wczesne dzieciństwo	Prawidłowa		39	24 (25)	3	2 (22)
4 lata	Zaburzenie	Łagodne	19	11 (25)	3	4 (23)
16 kg		Umiarkowane	12	6 (25)	3	7 (24)
		Ciężkie	4	2 (25)	3	28 (26)

CV = współczynnik zmienności

Płeć:

Nie zaobserwowano różnic dla płci.

Rasa:

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników rasy kaukaskiej i pochodzenia japońskiego nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic odnośnie parametrów farmakokinetycznych. Ograniczone dane nie wskazują na istnienie różnicy odnośnie parametrów farmakokinetycznych u osób pochodzenia afrykańskiego lub afroamerykańskiego.

Masa ciała:

Populacyjna analiza farmakokinetyczna z udziałem pacjentów dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku nie wykazała klinicznie istotnego związku klirensu i objętości dystrybucji z masą ciała.

Otyłość:

W jednym badaniu klinicznym z udziałem chorośliwie otyłych pacjentów sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. oraz 4 mg/kg mc. podawano w zależności od aktualnej masy ciała (n=76) lub idealnej masy ciała (n=74). Ekspozycja na sugammadeks zwiększała się w sposób liniowy i zależny od dawki po podaniu zgodnie z aktualną masą ciała lub idealną masą ciała. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami chorośliwie otyłymi a populacją ogólną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na rozród, tolerancji miejscowej i zgodności z krwią, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Sugammadeks jest szybko usuwany z organizmów zwierząt, na których były prowadzone badania przedkliniczne, jednakże zaobserwowano jego pozostałości w kościach i zębach młodych szczurów. Badania przedkliniczne na młodych dorosłych i dojrzałych szczurach wykazują, że sugammadeks nie wpływa negatywnie na kolor zębów ani na jakość, strukturę czy metabolizm kości. Sugammadeks nie wpływa na naprawę złamań i proces przebudowy kości.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny, stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Wykazano fizyczną niezgodność z werapamilem, ondansetronem i ranitydyną.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu fiolki

Po pierwszym otwarciu fiolki wykazano chemiczną i fizyczną stabilność gotowego do użycia roztworu przez 96 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C bez dostępu światła oraz w temperaturze od 20 °C do 25 °C z dostępem światła (pobranie roztworu za pomocą igły lub kolca).

Dodatkowo, roztwór do wstrzykiwań, pobrany jak opisano powyżej, wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność w strzykawkach z polipropylenu przez 96 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C bez dostępu światła oraz w temperaturze od 20 °C do 25 °C z dostępem światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania roztworu, które prawidłowo nie powinny być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że rozcieńczenie było wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu wykazano fizyko-chemiczną stabilność gotowego do użycia roztworu przez 48 godzin w temperaturze od 2 °C do 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Roztworu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że rozcieńczono go w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać. Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 ml lub 5 ml roztworu w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowań:

10 fiolek po 2 ml

1 lub 10 fiolek po 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Sugammadex Sandoz należy wprowadzać do linii dożylniej trwającego wlewu, stosując następujące roztwory dożylne: chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), glukoza 50 mg/ml (5%), chlorek sodu 4,5 mg/ml (0,45%) i glukoza 25 mg/ml (2,5%), roztwór mleczanu Ringera, roztwór Ringera, glukoza 50 mg/ml (5%) w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).

Linia infuzyjna powinna być odpowiednio przepłukana (np. 0,9% roztworem chlorku sodu) pomiędzy podawaniem produktu leczniczego Sugammadex Sandoz i innych produktów leczniczych.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku pacjentów pediatrycznych produkt Sugammadex Sandoz można rozcieńczyć, stosując chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), do stężenia 10 mg/ml (patrz punkt 6.3)

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26405

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.11.2022