

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sugammadex Kalceks, 100 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiera sugammadeks sodowy w ilości odpowiadającej 100 mg sugammadeksu.
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

Całkowita ilość sodu wynosi do 9,7 mg/mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko żółtego.
pH roztworu wynosi od 7 do 8.
Osmolalność 300 do 500 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Dzieci i młodzież: zaleca się stosowanie sugammadeksu tylko w rutynowym odwróceniu blokady wywołanej przez rokuronium u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Sugammadeks powinien być podawany tylko 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 poziomu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przeznaczonej do zniesienia.

Zalecana dawka nie zależy od schematu znieczulenia.

Sugammadeks może być stosowany do znoszenia różnych poziomów blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez rokuronium lub wekuronium:

Dorośli

Rutynowe odwrócenie blokady

Po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli zniesienie bloku osiągnęło co najmniej 1-2 w skali stymulacji tetanicznej (ang. *post-tetanic counts*, PTC), zaleca się zastosowanie

sugammadeksu w dawce 4 mg/kg masy ciała (mc.). Średni czas do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wynosi około 3 minuty (patrz punkt 5.1).

Po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli spontaniczne zniesienie bloku wystąpiło do czasu ponownego pojawienia się T_2 , zaleca się zastosowanie sugammadeksu w dawce 2 mg/kg mc. Średni czas 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 krótszych średnich czasów 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 odwrócenie 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 średni czas 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 opisano w punkcie 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 (klirens kreatyniny ≥ 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 średni czas do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 u osób dorosłych (18-64 lata) wynosi 2,2 minuty, u osób starszych (65-74 lata) 2,6 minuty, a u osób w podeszłym wieku (75 lat lub więcej) 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. *body mass index*, BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$], dawka sugammadeksu zależy od rzeczywistej 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 (2-17 lat)

Produkt leczniczy Sugammadex Kalceks 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 odwrócenie blokady:

W celu odwrócenia blokady wywołanej przez rokuronium, zaleca się stosowanie sugammadeksu w dawce 4 mg/kg mc., jeżeli podczas jej odwrócenia osiągnięto co najmniej 1-2 w skali PTC.

W celu odwrócenia blokady wywołanej przez rokuronium przy ponownym pojawieniu się T₂, zaleca się stosowanie dawki 2 mg/kg mc. (patrz punkt 5.1).

Natychmiastowe odwrócenie blokady:

Nie badano natychmiastowego odwrócenia blokady u dzieci i młodzieży.

Noworodki i niemowlęta

Doświadczenie dotyczące stosowania sugammadeksu u niemowląt (od 30. dnia do 2 lat) jest ograniczone, natomiast nie ma doświadczenia dotyczącego 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 anestetyczna po zastosowaniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, zaleca się monitorowanie pacjentów tuż po operacji w kierunku 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 odwróceniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Nawet jeżeli ustąpienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest całkowite, inne leki 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 punkt 4.2 i punkt 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 dziedzicznym 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 odczekanie 24 godzin.

Jeżeli konieczna jest blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przed upływem zalecanego czasu odczekania, należy zastosować **niesteroidowy lek 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 tych 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 suksynylocholiny lub benzyloizochinolinowe.

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).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera do 9,7 mg sodu na mL roztworu, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 niekliniczne, 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, z 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 w kierunku 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 klinicyści 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 środki 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 środka 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 ominięciem dobowej dawki przyjmowanych **doustnie** hormonalnych środków antykoncepcyjnych (zarówno złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jak i zawierających tylko progestagen). Należy zapoznać się z zaleceniami przedstawionymi w ulotce dotyczącymi postępowania w przypadku ominięcia dawki środka antykoncepcyjnego, gdy przyjęto doustny środek antykoncepcyjny w tym samym dniu, w którym został podany sugammadeks. W przypadku hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie stosowanych 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. 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 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/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

Sugammadeks nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sugammadeks 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: Tabelaaryczny wykaz 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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 związane z zabiegiem

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 zawierającego sugammadeks 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 zawierającego sugammadeks 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 zaślepionym. 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 zawierającego sugammadeks 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

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat profil bezpieczeństwa stosowania sugammadeksu (do 4 mg/kg mc.) był zasadniczo podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych.

Pacjenci chorobliwie otyli

W jednym dedykowanym badaniu klinicznym z udziałem chorobliwie otyłych pacjentów profil bezpieczeństwa stosowania 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. *American Society of Anesthesiologist*, ASA) 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 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 środki 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/głębokości blokady. W tych badaniach zaobserwowano wyraźny związek pomiędzy dawką a odpowiedzią.

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 mikrogramów/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 mikrogramów/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 T_2 , podawano w losowej kolejności sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 50 mikrogramów/kg mc. Czas od początku podawania sugammadeksu lub neostygminy do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9 wyniósł:

Tabela 4: Czas (w minutach) od podania sugammadeksu lub neostygminy po ponownym wystąpieniu T_2 po podaniu rokuronium lub wekuronium do powrotu stosunku T_4/T_1 do 0,9

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Sugammadeks (2 mg/kg mc.)	Neostygmina (50 mikrogramów/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 mikrogramów/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 mikrogramów/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 sukcyntylocholiny (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 sukcyntylocholiny do powrotu T₁ 10%

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Rokuronium i sugammadeks (16 mg/kg mc.)	Sukcyntylocholiny (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

	T ₄ /T ₁ do 0,9	T ₄ /T ₁ do 0,8	T ₄ /T ₁ 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 blokady wynoszącej co najmniej 1-2 w skali stymulacji tetanicznej (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 niewiele 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 rzeczywistej 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. *train of four*, TOF) $\geq 0,9$ 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).

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 288 pacjentów w wieku od 2 do < 17 lat oceniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania sugammadeksu w porównaniu z neostygminą jako środka odwracającego blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną przez rokuronium lub wekuronium. Odwrócenie umiarkowanego bloku aż do uzyskania współczynnika TOF $\geq 0,9$ było znacznie szybsze w grupie otrzymującej sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. w porównaniu z grupą otrzymującą neostygminę (średnia geometryczna wynosiła 1,6 minuty w przypadku sugammadeksu w dawce 2 mg/kg mc. oraz 7,5 minuty w przypadku neostygminy; stosunek średnich geometrycznych wynosił 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. Działania te były spójne we wszystkich badanych grupach wiekowych (od 2 do < 6 lat; od 6 do < 12 lat; od 12 do < 17 lat) oraz w obu grupach otrzymujących rokuronium i wekuronium. Patrz punkt 4.2.

Pacjenci z ciężką chorobą układu

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 mikrogramów/kg mc. do dawki maksymalnej 5 mg) łącznie z glikopirolanem (10 mikrogramów/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 modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Patrz punkt 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne sugammadeksu w niniejszym punkcie przedstawiają całkowitą sumę stężeń sugammadeksu związanego i nie związanego w kompleks. Przyjmuje się, że u osób 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, nieprzedziałowej 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 wydalanie 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. Wydalanie 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: Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych sugammadeksu według wieku i czynności nerek

Wybrane cechy charakterystyczne pacjentów				Średnie przewidywane parametry PK (CV*%)		
Dane demograficzne Wiek Masa ciała	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	Zaburzenia	Łagodne	50	47 (25)	14	4 (22)
75 kg		Umiarkowane	30	28 (24)	14	7 (23)
		Ciężkie	10	8 (25)	15	24 (25)
Osoby w podeszłym wieku	Prawidłowa		80	70 (24)	13	3 (21)

75 lat 75 kg	Zaburzenia	Łagodne Umiarkowane Ciężkie	50 30 10	46 (25) 28 (25) 8 (25)	14 14 15	4 (23) 7 (23) 24 (24)
Młodzież	Prawidłowa		95	72 (25)	10	2 (21)
15 lat 56 kg	Zaburzenia	Łagodne Umiarkowane Ciężkie	48 29 10	40 (24) 24 (24) 7 (25)	11 11 11	4 (23) 6 (24) 22 (25)
Dzieci starsze	Prawidłowa		60	40 (24)	5	2 (22)
9 lat 29 kg	Zaburzenia	Łagodne Umiarkowane Ciężkie	30 18 6	21 (24) 12 (25) 3 (26)	6 6 6	4 (22) 7 (24) 25 (25)
Dzieci młodsze	Prawidłowa		39	24 (25)	3	2 (22)
4 lata 16 kg	Zaburzenia	Łagodne Umiarkowane Ciężkie	19 12 4	11 (25) 6 (25) 2 (25)	3 3 3	4 (23) 7 (24) 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 rzeczywistej 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 rzeczywistą 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

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Niezgodności fizyczne zaobserwowano dla werapamilu, ondansetronu i ranitydyny.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że roztwór po otwarciu fiolki i rozcieńczeniu zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 25°C oraz w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 mL lub 5 mL roztworu w bezbarwnej fiołce ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i z aluminiowym uszczelnieniem z plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Fiolki umieszczone są w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Usunąć niewykorzystany roztwór.

Należy obejrzyć produkt leczniczy przed użyciem. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory wolne od cząstek stałych.

Ten produkt leczniczy należy wprowadzać do linii dożylniej trwającego wlewu, stosując następujące roztwory dożylnie:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- 4,5 mg/mL (0,45%) roztwór chlorku sodu i 25 mg/mL (2,5%) roztwór glukozy
- płyn Ringera
- płyn Ringera z mleczanami
- 50 mg/mL (5%) glukoza w roztworze 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu.

Linia infuzyjna powinna być odpowiednio przepłukana (np. 9 mg/mL (0,9%) roztworem chlorku sodu) pomiędzy podawaniem sugammadeksu i innych produktów leczniczych.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

W przypadku populacji dzieci i młodzieży produkt leczniczy Sugammadex Kalceks 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO