

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Areversin 100 mg/ml injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 100 mg sugamadexu (ako 108,8 mg sodnej soli sugamadexu)  
Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg sugamadexu (ako 216,6 mg sodnej soli sugamadexu).  
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg sugamadexu (ako 544 mg sodnej soli sugamadexu).

#### Pomocná látka so známym účinkom

Obsahuje až do 9,5 mg/ml sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry a bezfarebný až jemne žltý roztok.

pH je medzi 7 a 8 a osmolalita medzi 300 a 500 mOsm/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Reverzia nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom u dospelých.

Pre pediatrickú populáciu: u detí a dospelievajúcich vo veku 2 až 17 rokov sa sugamadex odporúča iba na rutinnú reverziu blokády vyvolanej rokuróniom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Sugamadex musí podávať iba anesteziológ alebo sa musí podať pod jeho dohľadom.

Odporúča sa použitie vhodnej nervovosvalovej monitorovacej metódy na sledovanie odznenia nervovosvalovej blokády (pozri časť 4.4).

Odporúčaná dávka sugamadexu závisí od stupňa nervovosvalovej blokády, ktorá sa má zvrátiť.

Odporúčaná dávka nezávisí od anestetického režimu.

Sugamadex možno použiť na zvrátenie rôznych stupňov nervovosvalovej blokády vyvolaných rokuróniom alebo vekuróniom.

##### *Dospelí*

##### Rutinná reverzia:

Odporúčaná dávka sugamadexu po blokáde vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom je 4 mg/kg, ak sa pri odznievaní dosiahnu minimálne 1 – 2 svalové záškľby v režime PTC (post tetanic counts). Medián času do obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 sú približne 3 minúty (pozri časť 5.1).

Dávka 2 mg/kg sugamadexu sa odporúča v prípade, ak sa pri spontánnom odznení blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom objaví T<sub>2</sub>. Medián času do obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 sú približne 2 minúty (pozri časť 5.1).

Použitie odporúčaných dávok na rutinnú reverziu bude viesť k mierne zrýchlenému mediánu času do obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 pri rokuróniu v porovnaní s vekuróniom vyvolanou nervovosvalovou blokádou (pozri časť 5.1).

Akútna reverzia blokády vyvolanej rokuróniom:

Ak je klinicky nevyhnutná akútna reverzia po podaní rokurónia, odporúča sa dávka 16 mg/kg sugamadexu. Ak sa podá 16 mg/kg sugamadexu 3 minúty po bolusovej dávke 1,2 mg/kg rokurónium-bromidu, možno očakávať medián času do obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 približne za 1,5 minúty (pozri časť 5.1).

Nie sú žiadne údaje na odporúčané použitie sugamadexu na akútnu reverziu po blokáde vyvolanej vekuróniom.

Opätovné podanie sugamadexu:

Vo výnimočných situáciách opätovného výskytu nervovosvalovej blokády po operácii (pozri časť 4.4) po úvodnej dávke 2 mg/kg alebo 4 mg/kg sugamadexu, sa odporúča opakovať dávku 4 mg/kg sugamadexu. Po druhej dávke sugamadexu sa má pacient starostlivo sledovať na zistenie zachovania návratu nervovosvalovej funkcie.

Opätovné podanie rokurónia alebo vekurónia po sugamadexe:

Čakacie doby pred opätovným podaním rokurónia alebo vekurónia po reverzii sugamadexom, pozri časť 4.4.

*Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov*

*Porucha funkcie obličiek:*

Použitie sugamadexu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (vrátane pacientov vyžadujúcich dialýzu (CrCl < 30 ml/min)) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Štúdie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek neposkytujú dostatočné informácie o bezpečnosti, aby podporili použitie sugamadexu u týchto pacientov (pozri tiež časť 5.1).

Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  a < 80 ml/min): odporúčania na dávkovanie sú rovnaké ako pre dospelých bez poruchy funkcie obličiek.

*Starší pacienti:*

Po podaní sugamadexu po blokáde vyvolanej rokuróniom pri obnovenom výskyte T<sub>2</sub> bol medián času do obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 u dospelých (18 – 64 rokov) 2,2 minúty, u starších ľudí (65 – 74 rokov) bol 2,6 minúty a u veľmi starých pacientov (75 rokov alebo viac) bol 3,6 minúty. I keď majú časy odznenia u starších pacientov pomalšiu tendenciu, odporúča sa dodržať rovnaké dávkovanie ako pre dospelých (pozri časť 4.4).

*Obézni pacienti:*

U obéznych pacientov vrátane morbidne obéznych pacientov (index telesnej hmotnosti  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) sa má dávka sugamadexu prispôbiť aktuálnej telesnej hmotnosti. Majú sa dodržať rovnaké odporúčania na dávkovanie ako pre dospelých.

*Porucha funkcie pečene:*

Štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevykonali. Pri zvažovaní použitia sugamadexu sa má postupovať s opatnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo ak je porucha funkcie pečene sprevádzaná koagulopatiou (pozri časť 4.4).

Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene: keďže sa sugamadex vylučuje najmä obličkami nie sú potrebné úpravy dávky.

*Pediatrická populácia*

Deti a dospievajúci (2 - 17 rokov):

Na zvýšenie presnosti dávkovania u pediatrickej populácie možno Areversin 100 mg/ml rozriediť na 10 mg/ml (pozri časť 6.6).

#### Rutinná reverzia:

Dávka 4 mg/kg sugamadexu sa odporúča na reverziu blokády vyvolanej rokuróniom, ak sa pri odznievaní dosiahnu minimálne 1 - 2 PTC.

Dávka 2 mg/kg sa odporúča na reverziu blokády vyvolanej rokuróniom pri obnovenom výskyte T<sub>2</sub> (pozri časť 5.1).

#### Akútna reverzia:

Akútna reverzia sa u detí a dospievajúcich neskúmala.

#### Donosení novorodenci a dojčatá:

U dojčiat (30 dní až 2 roky) sú iba obmedzené skúsenosti s použitím sugamadexu, a u donosených novorodencov (menej ako 30 dní) sa neskúmala. Použitie sugamadexu u donosených novorodencov a dojčiat sa preto neodporúča, až kým nebudú dostupné ďalšie údaje.

#### Spôsob podávania

Sugamadex sa má podávať intravenózne ako jednorazová bolusová injekcia. Bolusová injekcia sa má podať rýchlo, v priebehu 10 sekúnd, do existujúcej intravenózne súpravy (pozri časť 6.6).

Sugamadex sa v klinických skúšaní podával iba ako jednorazová bolusová injekcia.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Rovnako ako po akejkoľvek inej anestézii s nervovosvalovou blokádou sa odporúča pacienta sledovať v období bezprostredne po operácii na neočakávané udalosti vrátane opätovného výskytu nervovosvalovej blokády.

#### Sledovanie respiračnej funkcie počas zotavovania:

Podpora dýchania je povinná u pacientov až do obnovenia primeraného spontánneho dýchania po reverzii nervovosvalovej blokády. I keď je zotavenie z nervovosvalovej blokády úplné, iné lieky použité počas operácie a po operácii môžu tlmiť respiračnú funkciu, a preto môže byť ešte potrebná podpora dýchania.

Ak sa po extubácii opätovne vyskytne nervovosvalová blokáda, má sa zabezpečiť primeraná ventilácia.

#### Opätovný výskyt nervovosvalovej blokády:

V klinických štúdiách s osobami liečenými rokuróniom alebo vekuróniom, keď sa sugamadex podal použitím dávky určenej pre hĺbku nervovosvalovej blokády, sa pozorovala incidencia 0,20 % opätovného výskytu nervovosvalovej blokády na základe nervovosvalového sledovania alebo klinického dôkazu. Použitie nižších ako odporúčaných dávok môže viesť k zvýšenému riziku opätovného výskytu nervovosvalovej blokády po úvodnej reverzii a neodporúča sa (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

#### Účinok na hemostázu:

V štúdií s dobrovoľníkmi viedli dávky sugamadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg k priemerným maximálnym predĺženiam aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) o 17 % a 22 % v tomto poradí a protrombínového času International Normalised Ratio [PT (INR)] o 11 % a 22 % v tomto poradí. Tieto hraničné priemerné predĺženia aPTT a PT(INR) mali krátke trvanie ( $\leq 30$  minút). Na základe klinickej databázy (N=3 519) a špecifickej štúdie s 1 184 pacientmi, ktorí podstúpili operáciu zlomeniny bedrového kĺbu/chirurgickú výmenu veľkého kĺbu, samotná dávka sugamadexu 4 mg/kg alebo v kombinácii s antikoagulanciami, nemala žiadny klinicky významný účinok na výskyt krvácajúcich komplikácií počas operácie a po operácii.

V *in vitro* experimentoch sa zaznamenala farmakodynamická interakcia (predĺženie aPTT a PT) s antagonistami vitamínu K, nefrakcionovaným heparínom, nízkomolekulárnymi heparínmi, rivaroxabanom a dabigatranom. U pacientov, ktorí dostávajú bežnú pooperačnú profylaktickú antikoagulačnú liečbu, táto farmakodynamická interakcia nie je klinicky relevantná. Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia sugamadexu u pacientov, ktorí dostávajú antikoagulačnú liečbu kvôli už existujúcemu alebo komorbidnému stavu.

Zvýšené riziko krvácania nie je možné vylúčiť u pacientov:

- s dedičným deficitom faktorov zrážania krvi závislých od vitamínu K;
- s už existujúcimi koagulopatiami;
- liečených kumarínovými derivátmi a pri INR nad 3,5;
- užívajúcich antikoagulanciá, ktorí dostanú dávku sugamadexu 16 mg/kg.

Ak je treba zo zdravotného hľadiska u týchto pacientov podať sugamadex, je potrebné, aby anesteziológ rozhodol, či prínos preváži možné riziko krvácajúcich komplikácií, zvážiac pacientovu anamnézu krvácajúcich epizód a druh zvoleného chirurgického postupu. Ak sa u týchto pacientov podá sugamadex, odporúča sa monitorovať hemostázu a koagulačné parametre.

Čakacie doby pred opätovným podaním nervovosvalového blokátora (neuromuscular blocking agent, NMBA) po reverzii sugamadexom:

**Tabuľka 1: Opätovné podanie rokurónia alebo vekurónia po rutinnej reverzii (až do 4 mg/kg sugamadexu):**

| Minimálna čakacia doba | NMBA a dávka, ktorá sa má podať                  |
|------------------------|--|
| 5 minút                | 1,2 mg/kg rokurónia                              |
| 4 hodiny               | 0,6 mg/kg rokurónia alebo<br>0,1 mg/kg vekurónia |

Po opätovnom podaní 1,2 mg/kg rokurónia do 30 minút po podaní sugamadexu sa môže nástup nervovosvalovej blokády predĺžiť až na približne 4 minúty a trvanie nervovosvalovej blokády sa môže skrátiť až na približne 15 minút.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek má byť na základe farmakokinetického modelovania odporúčaná čakacia doba na opätovné použitie 0,6 mg/kg rokurónia alebo 0,1 mg/kg vekurónia po rutinnej reverzii sugamadexom 24 hodín. Ak sa vyžaduje kratšia čakacia doba, dávka rokurónia na novú nervovosvalovú blokádu má byť 1,2 mg/kg.

Opätovné podanie rokurónia alebo vekurónia po akútnej reverzii (16 mg/kg sugamadexu):

Vo veľmi zriedkavých prípadoch, keď to môže byť potrebné, odporúča sa čakacia doba 24 hodín. Ak je potrebná nervovosvalová blokáda pred uplynutím odporúčanej čakacej doby, musí sa použiť **nesteroidový nervovosvalový blokátor**. Nástup účinku depolarizujúceho nervovosvalového blokátora môže byť pomalší ako sa očakávalo, pretože značná časť postsynaptických nikotínových receptorov môže byť stále obsadená nervovosvalovým blokátorom.

Porucha funkcie obličiek:

Sugamadex sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov vyžadujúcich dialýzu (pozri časť 5.1).

#### Mierna anestézia:

Ak sa vyvolala reverzia nervovosvalovej blokády zámerne uprostred anestézie v klinických skúšaní, niekedy sa zaznamenali prejavy miernej anestézie (pohyb, kašeľ, grimasy a cucanie tracheálnej hadičky).

Ak sa vyvolá reverzia nervovosvalovej blokády, zatiaľ čo anestézia pokračuje, majú sa podať ďalšie dávky anestetík a/alebo opiátov podľa toho, čo je klinicky vhodné.

#### Výrazná bradykardia:

V zriedkavých prípadoch sa v priebehu niekoľkých minút po podaní sugamadexu na reverziu nervovosvalovej blokády pozorovala výrazná bradykardia. Bradykardia môže niekedy viesť k zástave srdca. (Pozri časť 4.8.) Pacienti majú byť dôkladne sledovaní kvôli hemodynamickým zmenám počas a po reverzii nervovosvalovej blokády. Ak sa pozoruje klinicky významná bradykardia, má byť podaná liečba anticholinergikami, ako je atropín.

#### Porucha funkcie pečene:

Sugamadex sa nemetabolizuje ani nevylučuje pečeňou, preto sa štúdie venujúce sa pacientom s poruchou funkcie pečene nevykonali. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú liečiť s veľkou opatrnosťou. V prípade, ak je porucha funkcie pečene sprevádzaná koagulopatiou, pozri informácie o účinku na hemostázu.

#### Použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS):

Sugamadex sa neskúmal u pacientov dostávajúcich rokurónium alebo vekurónium v podmienkach JIS.

#### Použitie na reverziu nervovosvalových blokátorov iných ako rokurónium alebo vekurónium:

Sugamadex sa nemá používať na reverziu blokády vyvolanej **nesteroidovými** nervovosvalovými blokátormi, ako je sukcinylcholín alebo zlúčeniny benzylizochinolína.

Sugamadex sa nemá používať na reverziu nervovosvalovej blokády vyvolanej **steroidovými** nervovosvalovými blokátormi inými ako rokurónium alebo vekurónium, keďže pre takéto situácie nie sú žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti. Obmedzené údaje sú dostupné o reverzii blokády vyvolanej pankuróniom, no v tejto situácii sa neodporúča použiť sugamadex.

#### Oneskorené odznenie:

Stavy súvisiace s predĺženým cirkulačným časom, ako je kardiovaskulárne ochorenie, vysoký vek (pozri časť 4.2 čas na odznenie u starších pacientov) alebo edematózny stav (napr. závažná porucha funkcie pečene), sa môžu spájať s dlhšími časmi odznenia.

#### Liekové reakcie z precitlivenosti:

Lekári majú byť pripravení na možné liekové reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktických reakcií) a použiť nevyhnutné opatrenia (pozri časť 4.8).

#### Sodík:

Tento liek obsahuje až do 9,5 mg sodíka v každom ml, čo zodpovedá 0,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Informácie v tejto časti sa zakladajú na väzbovej afinite medzi sugamadexom a inými liekmi, predklinických experimentoch, klinických štúdiách a simuláciách využívajúcich model zohľadňujúci farmakodynamický účinok nervovosvalových blokátorov a farmakokinetické interakcie medzi nervovosvalovými blokátormi a sugamadexom. Na základe týchto údajov sa neočakávajú žiadne klinicky významné farmakodynamické interakcie s inými liekmi s výnimkou nasledujúcich:

- Pre toremifén a kyselinu fusidovú nemožno vylúčiť vytesňovacie interakcie (žiadne klinicky významné zachytávacie interakcie sa neočakávajú).
- Pre hormonálne kontraceptíva nemožno vylúčiť klinicky významné zachytávacie interakcie (žiadne vytesňovacie interakcie sa neočakávajú).

Interakcie potenciálne ovplyvňujúce účinnosť sugamadexu (vytesňovacie interakcie):

V dôsledku podávania určitých liekov po sugamadexe môže byť teoreticky rokurónium alebo vekurónium vytesnené zo sugamadexu. Ako výsledok môže byť pozorovaný opätovný výskyt nervovosvalovej blokády. V tejto situácii musí byť pacient ventilovaný. Podávanie lieku, ktorý spôsobil vytesnenie, sa má v prípade infúzie zastaviť. V situáciách, kedy možno predpokladať vytesňovacie interakcie, po parenterálnom podaní iného lieku, ku ktorému dôjde v priebehu 7,5 hodín po podaní sugamadexu, sa majú u pacientov starostlivo sledovať prejavy opätovného výskytu nervovosvalovej blokády (približne do 15 minút).

*Toremifén:*

Pri toremiféne, ktorý má relatívne vysokú väzbovú afinitu k sugamadexu a ktorý môže dosiahnuť relatívne vysoké plazmatické koncentrácie, sa môže objaviť vytesnenie vekurónia alebo rokurónia z komplexu so sugamadexom. Lekári si majú byť vedomí toho, že obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 môže byť preto oneskorené u pacientov, ktorým bol v deň operácie podaný toremifén.

*Intravenózne podanie kyseliny fusidovej:*

Použitie kyseliny fusidovej pred operáciou môže viesť k určitému oneskoreniu obnovenia T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9. Po operácii sa neočakáva opätovný výskyt nervovosvalovej blokády, pretože infúzia kyseliny fusidovej trvá niekoľko hodín a krvné hladiny sú kumulatívne počas 2 – 3 dní. Pre opätovné podanie sugamadexu, pozri časť 4.2.

Interakcie potenciálne ovplyvňujúce účinnosť iných liekov (zachytávacie interakcie):

V dôsledku podania sugamadexu sa môže znížiť účinnosť určitých liekov v dôsledku znižovania (voľných) plazmatických koncentrácií. Ak sa spozoruje táto situácia, lekárovi sa odporúča zvážiť opätovné podanie lieku, podanie terapeuticky rovnocenného lieku (prednostne z inej chemickej skupiny) a/alebo vhodné nefarmakologické intervencie.

*Hormonálne kontraceptíva:*

Predpokladá sa, že interakcia medzi 4 mg/kg sugamadexu a gestagénom vedie k zníženiu expozície gestagénu (34 % AUC) podobnému ako keď sa denná dávka perorálneho kontraceptíva užije o 12 hodín neskôr, čo by mohlo viesť ku zníženiu účinnosti. Pri estrogénoch sa predpokladá nižší vplyv. Preto sa podanie bolusovej dávky sugamadexu považuje za ekvivalentné vynechaniu jednej dennej dávky **perorálneho** steroidového kontraceptíva (buď kombinovaného alebo samotného gestagénu). Ak sa sugamadex podá v ten istý deň ako sa užije perorálne kontraceptívum, treba postupovať podľa pokynov o vynechaní dávky v písomnej informácii pre používateľku perorálneho kontraceptíva. V prípade **neperorálnych** hormonálnych kontraceptív, pacientka musí použiť ďalšiu nehormonálnu metódu kontracepcie nasledujúcich 7 dní a postupovať podľa pokynov v písomnej informácii pre používateľku lieku.

Interakcie v dôsledku pretrvávajúceho účinku rokurónia alebo vekurónia:

Ak sa po operácii použijú lieky, ktoré zosilňujú nervovosvalovú blokádu, je potrebná špeciálna pozornosť v dôsledku možnosti opätovného výskytu nervovosvalovej blokády. Prosím, zohľadnite zoznam špecifických liekov, ktoré zosilňujú nervovosvalovú blokádu v písomnej informácii pre používateľa rokurónia alebo vekurónia. V prípade, že sa pozoroval opätovný výskyt nervovosvalovej blokády, u pacienta môže byť potrebná mechanická ventilácia a opätovné podanie sugamadexu (pozri časť 4.2).

Interferencie s laboratórnymi testami:

Vo všeobecnosti sugamadex neinterferuje s laboratórnymi testami, s možnou výnimkou analýzy sérového progesterónu. Interferencia s týmto testom sa pozorovala pri plazmatických koncentráciách sugamadexu 100 mikrogramov/ml (maximálna plazmatická hladina po bolusovej injekcii 8 mg/kg).

V štúdií s dobrovoľníkmi viedli dávky sugamadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg k priemerným maximálnym predĺženiam aPTT o 17 % a 22 % v tomto poradí a PT(INR) o 11 % a 22 % v tomto poradí. Tieto hraničné priemerné predĺženia aPTT a PT(INR) mali krátke trvanie (≤ 30 minút).

V *in vitro* experimentoch sa zaznamenala farmakodynamická interakcia (predĺženie aPTT a PT) s antagonistami vitamínu K, nefrakcionovaným heparínom, nízkomolekulárnymi heparínmi, rivaroxabanom a dabigatranom (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie. Vyššie uvedené interakcie u dospelých a upozornenia v časti 4.4 sa majú zohľadniť aj u pediatrickej populácie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku sugamadexu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Pri podávaní sugamadexu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa sugamadex vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie sugamadexu do materského mlieka. Perorálna absorpcia cyklodextrínov je vo všeobecnosti nízka a neočakáva sa žiadny účinok na dojčené dieťa po podaní jednorazovej dávky dojčiacim ženám. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu sugamadexom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Účinky sugamadexu na fertilitu u ľudí sa neskúmali. Štúdie na zvieratách na hodnotenie fertility neodhalili škodlivé účinky.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Areversin 100 mg/ml nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

Areversin 100 mg/ml sa u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok podáva súčasne s nervovosvalovými blokátormi a anestetikami. Kausalita nežiaducich udalostí sa preto ťažko hodnotí. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok boli kašeľ, komplikácie dýchacích ciest pri anestézii, komplikácie anestézie, procedurálna hypotenzia a komplikácie liečebného postupu (časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )).

Bezpečnosť sugamadexu sa hodnotila u 3 519 špecifických osôb v rámci databázy údajov o bezpečnosti zhromaždených z fázy 1-3. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili v skúšaníach kontrolovaných placebom, pričom osoby dostali anestéziu a/alebo nervovosvalové blokátory (1 078 osôb vystavených účinku sugamadexu v porovnaní s 544 osobami vystavených placebo):  
[*Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )*]

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

| <i>Trieda orgánových systémov</i>               | <i>Frekvencie</i> | <i>Nežiaduce reakcie (preferované termíny)</i>     |
|---|-------------------|--|
| Poruchy imunitného systému                      | menej časté       | liekové reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.4) |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | časté             | kašeľ  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu  | časté             | komplikácie dýchacích ciest pri anestézii          |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | komplikácie anestézie (pozri časť 4.4)<br>procedurálna hypotenzia<br>komplikácie liečebného postupu |
|--|--|---|

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Liekové reakcie z precitlivenosti:*

U niekoľkých pacientov a dobrovoľníkov (informácie o dobrovoľníkoch, pozri Informácie o zdravých dobrovoľníkoch nižšie) sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Tieto reakcie boli v klinických skúšaníach u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok hlásené ako menej časté a frekvencia hlásení po uvedení lieku na trh nie je známa.

Tieto reakcie boli rôzne, od izolovaných kožných reakcií po závažné systémové reakcie (t.j. anafylaxia, anafylaktický šok), a vyskytli sa u pacientov bez predchádzajúcej expozície sugamadexu. Príznaky spojené s týmito reakciami môžu zahŕňať: návaly horúčavy, urtikáriu, erytematóznu vyrážku, (závažnú) hypotenziu, tachykardiu, opuch jazyka, opuch hltanu, bronchospazmus a udalosti súvisiace s obštrukciou pľúc. Závažné reakcie z precitlivenosti môžu byť fatálne.

#### *Komplikácie dýchacích ciest pri anestézii:*

Komplikácie dýchacích ciest pri anestézii zahŕňali vzdorovanie endotracheálnej hadičke, kašeľ, mierne vzdorovanie, prebúdzaciu reakciu (arousal reaction) počas chirurgického zákroku, kašeľ počas anestézie alebo počas chirurgického zákroku, alebo spontánne dýchanie pacienta súvisiace s anestéziou.

#### *Komplikácie anestézie:*

Komplikácie anestézie naznačujúce obnovu nervovosvalovej funkcie zahŕňajú pohyb končatiny alebo tela, prípadne kašeľ počas anestézie alebo počas chirurgického zákroku, grimasy alebo cucanie endotracheálnej hadičky. Pozri časť 4.4, Mierna anestézia.

#### *Komplikácie liečebného postupu:*

Komplikácie liečebného postupu zahŕňali kašeľ, tachykardiu, bradykardiu, pohyb a zvýšenie srdcovej frekvencie.

#### *Výrazná bradykardia:*

Po uvedení lieku na trh sa hlásili ojedinelé prípady výraznej bradykardie a bradykardie so zástavou srdca v priebehu niekoľkých minút po podaní sugamadexu (pozri časť 4.4).

#### *Opätovný výskyt nervovosvalovej blokády:*

V klinických štúdiách s osobami liečenými rokuróniom alebo vekuróniom, keď sa sugamadex podal použitím dávky určenej pre hĺbku nervovosvalovej blokády (N=2 022), sa pozorovala incidencia 0,20 % opätovného výskytu nervovosvalovej blokády na základe nervovosvalového sledovania alebo klinického dôkazu (pozri časť 4.4).

#### *Informácie o zdravých dobrovoľníkoch:*

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií sa skúmala incidencia liekových reakcií z precitlivenosti u zdravých dobrovoľníkov, ktorým podali až 3 dávky placebo (N=76), sugamadexu 4 mg/kg (N=151) alebo sugamadexu 16 mg/kg (N=148). Hlásenia o podozrení na precitlivenosť posudzovala zaslepená komisia. Incidencia posudzovanej precitlivenosti bola 1,3 % v skupine s placebom, 6,6 % so sugamadexom 4 mg/kg a 9,5 % so sugamadexom 16 mg/kg. Nehlásili sa žiadne prípady anafylaxie po podaní placebo alebo sugamadexu 4 mg/kg. Jediný prípad posudzovanej anafylaxie bol pri prvej dávke sugamadexu 16 mg/kg (incidencia 0,7 %). Neexistuje dôkaz o zvýšenej frekvencii alebo závažnosti precitlivenosti pri opakovanom podávaní sugamadexu.

V predchádzajúcej štúdií podobného dizajnu boli tri posudzované prípady anafylaxie, všetky po podaní sugamadexu 16 mg/kg (incidencia 2,0 %).

V databáze údajov zhromaždených z fázy 1, nežiaduce udalosti považované za časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) alebo veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) a frekventovanejšie u osôb liečených sugamadexom ako v skupine s



placebom, zahŕňali dysgeúziu (10,1 %), bolesť hlavy (6,7 %), nevoľnosť (5,6 %), urtikáriu (1,7 %), svrbenie (1,7 %), závraty (1,6 %), vracanie (1,2 %) a bolesť brucha (1,0 %).

#### Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s pľúcnymi ťažkosťami:*

V údajoch po uvedení lieku na trh a v jednom špecializovanom klinickom skúšaní u pacientov s anamnézou pľúcnych ťažkostí sa hlásil bronchospazmus ako možná súvisiaca nežiaduca udalosť. Preto u všetkých pacientov s anamnézou pľúcnych ťažkostí si má byť lekár vedomý možného výskytu bronchospazmu.

##### *Pediatrická populácia*

V štúdiách u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov bol bezpečnostný profil sugamadexu (až do 4 mg/kg) všeobecne podobný profilu pozorovanému u dospelých.

##### *Morbídne obézni pacienti*

V klinickom skúšaní zameranom na morbidne obézných pacientov bol bezpečnostný profil všeobecne podobný profilu u dospelých pacientov v súhrne zo štúdií fázy 1 až 3 (pozri tabuľku 2).

##### *Pacienti so závažným systémovým ochorením*

V skúšaní u pacientov klasifikovaných podľa Americkej asociácie anesteziológov (American Society of Anesthesiologists, ASA) ako skupina 3 alebo 4 (pacienti so závažným systémovým ochorením alebo pacienti so závažným systémovým ochorením, ktoré predstavuje neustále ohrozenie života) bol profil nežiaducich reakcií u týchto pacientov skupiny ASA 3 a 4 všeobecne podobný profilu u dospelých pacientov v súhrne zo štúdií fázy 1 až 3 (pozri tabuľku 2). Pozri časť 5.1.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách sa hlásil 1 prípad náhodného predávkovania 40 mg/kg bez akýchkoľvek významných nežiaducich reakcií. U ľudí sa v štúdiách znášanlivosti sugamadex podával v dávkach až do 96 mg/kg. Žiadne s dávkou súvisiace nežiaduce udalosti ani závažné nežiaduce udalosti sa nehlásili.

Sugamadex je možné odstrániť hemodialýzou s vysokopriepustným filtrom, ale nie s nízkopriepustným filtrom. Na základe klinických štúdií sú plazmatické koncentrácie sugamadexu po 3- až 6-hodinovej dialýze znížené až o 70 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, antidotá. ATC kód: V03AB35

#### Mechanizmus účinku:

Sugamadex je modifikovaný gama cyklodextrín, ktorý je selektívnym viazačom relaxancií. Tvorí komplex s nervovosvalovými blokátormi rokuróniom alebo vekuróniom v plazme, a tým znižuje množstvo nervovosvalového blokátora dostupného na väzbu s nikotínovými receptormi na nervovosvalovej platničke. To vedie k reverzii nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom.

**Farmakodynamické účinky:**

Sugamadex sa podával v rozsahu dávok od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg v štúdiách s odpoveďou na dávku rokuróniom vyvolanej blokády (0,6; 0,9; 1,0 a 1,2 mg/kg rokurónium-bromidu s udržiavacími dávkami a bez nich) a vekuróniom vyvolanej blokády (0,1 mg/kg vekurónium-bromidu s udržiavacími dávkami alebo bez nich) v rôznych časových bodoch/hĺbkach blokády. V týchto štúdiách sa pozoroval jasný vzťah medzi dávkou a odpoveďou na túto dávku.

**Klinická účinnosť a bezpečnosť:**

Sugamadex možno podávať v niekoľkých časových bodoch po podaní rokurónium-bromidu alebo vekurónium-bromidu:

*Rutinná reverzia – hlboká nervovosvalová blokáda:*

V pivotnej štúdií boli pacienti náhodne zaradení do skupiny s rokuróniom alebo vekuróniom. Po poslednej dávke rokurónia alebo vekurónia, pri PTC 1 - 2, sa v randomizovanom poradí podalo 4 mg/kg sugamadexu alebo 70 µg/kg neostigmínu. Čas od začiatku podania sugamadexu alebo neostigmínu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 bol:

**Tabuľka 3: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu pri hlbokéj nervovosvalovej blokáde (PTC 1 - 2) po rokuróniu alebo vekuróniu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na 0,9**

| Nervovosvalový blokátor | Liečebná schéma     |                       |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|
|                         | Sugamadex (4 mg/kg) | Neostigmín (70 µg/kg) |
| <b>Rokurónium</b>       |                     |                       |
| N                       | 37                  | 37                    |
| Medián (minúty)         | 2,7                 | 49,0                  |
| Rozsah                  | 1,2 - 1,6           | 13,3 - 145,7          |
| <b>Vekurónium</b>       |                     |                       |
| N                       | 47                  | 36                    |
| Medián (minúty)         | 3,3                 | 49,9                  |
| Rozsah                  | 1,4 - 68,4          | 46,0 - 312,7          |

*Rutinná reverzia – stredná nervovosvalová blokáda:*

V inej pivotnej štúdií boli pacienti náhodne zaradení do skupiny s rokuróniom alebo vekuróniom. Po poslednej dávke rokurónia alebo vekurónia, v čase obnoveného výskytu T<sub>2</sub>, sa podalo 2 mg/kg sugamadexu alebo 50 µg/kg neostigmínu v randomizovanom poradí. Čas od začiatku podania sugamadexu alebo neostigmínu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9 bol:

**Tabuľka 4: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu v čase obnoveného výskytu T<sub>2</sub> po rokuróniu alebo vekuróniu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9**

| Nervovosvalový blokátor | Liečebná schéma     |                       |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|
|                         | Sugamadex (2 mg/kg) | Neostigmín (50 µg/kg) |
| <b>Rokurónium</b>       |                     |                       |
| N                       | 48                  | 48                    |
| Medián (minúty)         | 1,4                 | 17,6                  |
| Rozsah                  | 0,9 - 5,4           | 3,7 - 106,9           |
| <b>Vekurónium</b>       |                     |                       |
| N                       | 48                  | 45                    |
| Medián (minúty)         | 2,1                 | 18,9                  |
| Rozsah                  | 1,2 - 64,2          | 2,9 - 76,2            |

Reverzia nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom pomocou sugamadexu sa porovnávala s reverziou nervovosvalovej blokády vyvolanou cis-atrakúriom pomocou neostigmínu. V čase obnoveného výskytu T<sub>2</sub> sa podala dávka 2 mg/kg sugamadexu alebo 50 µg/kg neostigmínu. Sugamadex viedol k rýchlejšej reverzii nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom v porovnaní s reverziou nervovosvalovej blokády vyvolanej cis-atrakúriom pomocou neostigmínu:

**Tabuľka 5: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu v čase obnoveného výskytu T<sub>2</sub> po rokuróniu alebo cis-atrakúriu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na hodnotu 0,9**

| Nervosvalový blokátor | Liečebná schéma                  |  |
|-----------------------|----------------------------------|--|
|                       | Rokurónium a sugamadex (2 mg/kg) | Cis-atrakúrium a neostigmín (50 µg/kg) |
| N                     | 34                               | 39                                     |
| Medián (minúty)       | 1,9                              | 7,2                                    |
| Rozsah                | 0,7 – 6,4                        | 4,2 - 28,2                             |

*Na akútnu reverziu:*

Čas odznenia nervosvalovej blokády vyvolanej sukcinylcholínom (1 mg/kg) sa porovnával so sugamadexom (16 mg/kg, o 3 minúty neskôr)-navodeným odznením nervosvalovej blokády (1,2 mg/kg) vyvolanej rokuróniom.

**Tabuľka 6: Čas (minúty) od podania rokurónia a sugamadexu alebo sukcinylcholínu po obnovenie T<sub>1</sub> 10 %**

| Nervosvalový blokátor | Liečebná schéma                   |                          |
|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                       | Rokurónium a sugamadex (16 mg/kg) | Sukcinylcholín (1 mg/kg) |
| N                     | 55                                | 55                       |
| Medián (minúty)       | 4,2                               | 7,1                      |
| Rozsah                | 3,5 – 7,7                         | 3,7 – 10,5               |

V súhrnnej analýze sa hlásili nasledovné časy odznenia pre 16 mg/kg sugamadexu po 1,2 mg/kg rokurónium-bromidu:

**Tabuľka 7: Čas (minúty) od podania sugamadexu 3 minúty po rokuróniu po obnovenie T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> pomeru na 0,9; 0,8 alebo 0,7**

|                 | T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,9 | T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,8 | T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,7 |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N               | 65                                    | 65                                    | 65                                    |
| Medián (minúty) | 1,5                                   | 1,3                                   | 1,1                                   |
| Rozsah          | 0,5 - 14,3                            | 0,5 - 6,2                             | 0,5 - 3,3                             |

*Porucha funkcie obličiek:*

Dve otvorené štúdie porovnávali účinnosť a bezpečnosť sugamadexu u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo bez nej. V jednej štúdií bol sugamadex podávaný po blokáde vyvolanej rokuróniom pri 1 – 2 PTC (4 mg/kg; N=68); v ďalšej štúdií bol sugamadex podávaný v čase obnoveného výskytu T<sub>2</sub> (2 mg/kg; N=30). Zotavovanie z blokády bolo o niečo dlhšie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek oproti pacientom bez poruchy funkcie obličiek. V týchto štúdiách nebola u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek hlásená žiadna reziduálna nervosvalová blokáda ani opätovný výskyt nervosvalovej blokády.

*Morbídne obézni pacienti:*

V skúšaní so 188 pacientmi diagnostikovanými ako morbidne obézni sa skúmal čas do odznenia strednej alebo hlbkej nervosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom. Pacienti dostali podľa požadovaného stupňa blokády 2 mg/kg alebo 4 mg/kg sugamadexu, ktorý bol dávkovaný podľa skutočnej alebo ideálnej telesnej hmotnosti v randomizovanej, dvojito zaslepenej forme. Medián času do obnovenia na pomer zo série štyroch podnetov (train-of-four, TOF)  $\geq 0,9$  zhrnutý naprieč hĺbkami blokády a nervosvalovými blokátormi bol u pacientov s dávkovaním podľa skutočnej telesnej hmotnosti (1,8 minút) štatisticky signifikantne rýchlejší ( $p < 0,0001$ ) v porovnaní s pacientmi s dávkovaním podľa ideálnej telesnej hmotnosti (3,3 minút).

#### *Pediatrická populácia:*

Štúdia s 288 pacientmi vo veku 2 až < 17 rokov skúmala bezpečnosť a účinnosť sugamadexu oproti neostigmínu ako liečiva na reverziu nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom.

Odznenie strednej blokády na pomer TOF  $\geq 0,9$  bol v skupine so sugamadexom v dávke 2 mg/kg signifikantne rýchlejší v porovnaní so skupinou s neostigmínom (geometrický priemer bol 1,6 minút pre sugamadex v dávke 2 mg/kg a 7,5 minút pre neostigmín, pomer geometrických priemerov bol 0,22; 95 % IS (0,16; 0,32), ( $p < 0,0001$ )). Pri sugamadexe v dávke 4 mg/kg sa dosiahlo odznenie hlbokej blokády s geometrickým priemerom 2,0 minút, podobne ako pri výsledkoch pozorovaných u dospelých. Tieto účinky boli konzistentné pre všetky sledované vekové skupiny v štúdií (vek 2 až < 6; 6 až < 12; 12 až < 17 rokov) a takisto pre rokurónium aj vekurónium. Pozri časť 4.2.

#### *Pacienti so závažným systémovým ochorením:*

V skúšaní s 331 pacientmi, ktorí boli klasifikovaní ako skupina ASA 3 alebo 4, sa skúmal výskyt arytmií vznikajúcich pri liečbe (sínusová bradykardia, sínusová tachykardia alebo iné srdcové arytmie) po podaní sugamadexu.

U pacientov dostávajúcich sugamadex (2 mg/kg, 4 mg/kg alebo 16 mg/kg) bol výskyt arytmií vznikajúcich pri liečbe všeobecne podobný ako u neostigmínu (50  $\mu$ g/kg až 5 mg maximálna dávka) + glykopyrolátu (10  $\mu$ g/kg až 1 mg maximálna dávka). Profil nežiaducich reakcií u pacientov skupiny ASA 3 a 4 bol všeobecne podobný profilu u dospelých pacientov v súhrne zo štúdií fázy 1 až 3, preto sa nevyžaduje úprava dávkovania. Pozri časť 4.8.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické parametre sugamadexu boli vypočítané z celkového súčtu koncentrácií sugamadexu komplexne viazaného aj komplexne neviazaného. Predpokladá sa, že farmakokinetické parametre, ako je klírens a distribučný objem, sú u anestetizovaných osôb pri komplexne viazanom aj komplexne neviazanom sugamadexe rovnaké.

#### Distribúcia:

Pozorovaný distribučný objem sugamadexu v rovnovážnom stave je približne 11 až 14 litrov u dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek (na základe konvenčnej, nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy). Ani sugamadex, ani komplex sugamadexu a rokurónia sa neviaže na plazmatické proteíny alebo erytrocyty, ako sa potvrdilo *in vitro* pri použití mužskej plazmy a plnej krvi.

Sugamadex vykazuje lineárnu kinetiku v rozsahu dávkovania 1 až 16 mg/kg, ak sa podáva ako i.v. bolusová dávka.

#### Metabolizmus:

V predklinických a klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne metabolity sugamadexu a ako cesta eliminácie sa pozorovalo iba vylučovanie nezmeneného lieku obličkami.

#### Eliminácia:

U dospelých pacientov s normálnou funkciou obličiek, podstupujúcich anestéziu, je polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) sugamadexu približne 2 hodiny a odhadovaný plazmatický klírens približne 88 ml/min. Štúdia hmotnostnej rovnováhy preukázala, že > 90 % dávky sa vylúčilo počas 24 hodín. 96 % dávky sa vylúčilo močom, z ktorých minimálne 95 % možno prisúdiť nezmenenému sugamadexu. Vylučovanie prostredníctvom stolice alebo vydýchnutím vzduchu bolo menej ako 0,02 % dávky.

Podanie sugamadexu zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšenej renálnej eliminácii rokurónia vo forme komplexu.

#### *Osobitné skupiny pacientov:*

#### Porucha funkcie obličiek a vek:

Vo farmakokinetickej štúdií porovnávajúcej pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientov s normálnou funkciou obličiek boli plazmatické koncentrácie sugamadexu podobné počas prvej hodiny po podaní a koncentrácie potom klesali rýchlejšie v kontrolnej skupine. Celková

expozícia sugamadexu bola predĺžená, čo viedlo k 17-násobne vyššej expozícii u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so závažnou nedostatočnosťou obličiek sú nízke koncentrácie sugamadexu detegovateľné najmenej 48 hodín po podaní dávky.

V druhej štúdií porovnávajúcej osoby so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a osoby s normálnou funkciou obličiek sa klírens sugamadexu s klesajúcou funkciou obličiek postupne znížil a  $t_{1/2}$  bol postupne predĺžený. Expozícia bola 2-násobne vyššia u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 5-násobne vyššia u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. U osôb so závažnou nedostatočnosťou obličiek neboli koncentrácie sugamadexu už detegovateľné po 7 dňoch po podaní dávky.

**Tabuľka 8: Súhrn farmakokinetických parametrov sugamadexu podľa vekovej skupiny a funkcie obličiek je uvedený nižšie:**

| Vybrané charakteristiky pacientov |                             |                 |     | Priemerné predpokladané FK parametre (CV*%) |   |                       |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----|---|---|-----------------------|
| Demografia                        | Funkcia obličiek            |                 |     | Klírens (ml/min)                            | Distribučný objem v rovnovážnom stave (l) | Eliminačný polčas (h) |
| Vek                               | Klírens kreatinínu (ml/min) |                 |     |   |   |                       |
| Telesná hmotnosť                  |                             |                 |     |   |   |                       |
| Dospelý                           | Normálna                    |                 | 100 | 84 (24)                                     | 13  | 2 (22)                |
| 40 rokov                          | Porucha funkcie             | Mierna          | 50  | 47 (25)                                     | 14  | 4 (22)                |
| 75 kg                             |                             | Stredne závažná | 30  | 28 (24)                                     | 14  | 7 (23)                |
|                                   |                             | Závažná         | 10  | 8 (25)                                      | 15  | 24 (25)               |
| Starší                            | Normálna                    |                 | 80  | 70 (24)                                     | 13  | 3 (21)                |
| 75 rokov                          | Porucha funkcie             | Mierna          | 50  | 46 (25)                                     | 14  | 4 (23)                |
| 75 kg                             |                             | Stredne závažná | 30  | 28 (25)                                     | 14  | 7 (23)                |
|                                   |                             | Závažná         | 10  | 8 (25)                                      | 15  | 24 (24)               |
| Dospievajúci                      | Normálna                    |                 | 95  | 72 (25)                                     | 10  | 2 (21)                |
| 15 rokov                          | Porucha funkcie             | Mierna          | 48  | 40 (24)                                     | 11  | 4 (23)                |
| 56 kg                             |                             | Stredne závažná | 29  | 24 (24)                                     | 11  | 6 (24)                |
|                                   |                             | Závažná         | 10  | 7 (25)                                      | 11  | 22 (25)               |
| Stredný detský vek                | Normálna                    |                 | 60  | 40 (24)                                     | 5   | 2 (22)                |
| 9 rokov                           | Porucha funkcie             | Mierna          | 30  | 21 (24)                                     | 6   | 4 (22)                |
| 29 kg                             |                             | Stredne závažná | 18  | 12 (25)                                     | 6   | 7 (24)                |
|                                   |                             | Závažná         | 10  | 3 (26)                                      | 6   | 25 (25)               |
| Skorý detský vek                  | Normálna                    |                 | 39  | 24 (25)                                     | 3   | 2 (22)                |
| 4 roky                            | Porucha funkcie             | Mierna          | 19  | 11 (25)                                     | 3   | 4 (23)                |
| 16 kg                             |                             | Stredne závažná | 12  | 6 (25)                                      | 3   | 7(24)                 |
|                                   |                             | Závažná         | 4   | 2 (25)                                      | 3   | 28 (26)               |

\*CV=variálny koeficient

#### Pohlavie:

Žiadne rozdiely medzi pohlaviami sa nepozorovali.

#### Rasa:

V štúdií so zdravými japonskými a beloškými osobami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Obmedzené údaje nesvedčia o rozdieloch vo farmakokinetických parametroch u černochovo alebo afrických Američanov.

#### Telesná hmotnosť:

Populačná farmakokinetická analýza dospelých a starších pacientov nepreukázala žiadny klinicky významný vzťah klírnsu a distribučného objemu s telesnou hmotnosťou.

### Obezita:

V klinickej štúdiu u morbidne obézných pacientov boli 2 mg/kg a 4 mg/kg sugamadexu dávkané na základe skutočnej telesnej hmotnosti (n = 76) alebo ideálnej telesnej hmotnosti (n = 74). Expozícia sugamadexu sa po podaní na základe skutočnej telesnej hmotnosti alebo ideálnej telesnej hmotnosti zvýšila od dávky závislým, lineárnym spôsobom. Vo farmakokinetických parametroch neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely medzi morbidne obéznymi pacientmi a bežnou populáciou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxického potenciálu, reprodukčnej toxicity, lokálnej znášanlivosti alebo kompatibility s krvou neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Sugamadex sa rýchlo vylučuje z organizmu laboratórných zvierat, hoci reziduálny sugamadex sa pozoroval v kostiach a zuboch juvenilných potkanov. Predklinické štúdie na mladých dospelých a dospelých potkanoch dokazujú, že sugamadex nemá nepriaznivý vplyv na farbu zubov alebo kvalitu, štruktúru alebo metabolizmus kostí. Sugamadex nemá vplyv na obnovu zlomenín a remodeláciu kostí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina chlorovodíková 3,7% (na úpravu pH)  
a/alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Fyzikálna inkompatibilita sa hlásila s verapamilom, ondansetrónom a ranitidínom.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

18 mesiacov

Po prvom otvorení a zriedení sa dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávania po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a zvyčajne to nemá byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie neuskutoční na mieste s kontrolovanými a validovanými aseptickými podmienkami.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

2 ml a 5 ml roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu I uzatvorenej chlórbutylovou gumovou zátkou a utesnenej hliníkovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1 injekčná liekovka alebo 10 injekčných liekoviek s 2 ml; 2 alebo 10 injekčných liekoviek s 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Areversin 100 mg/ml možno injekčne podať do intravenózneho súpravy s kontinuálnou infúziou nasledovných intravenózných roztokov: chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %), glukóza 50 mg/ml (5 %), chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) a glukóza 25 mg/ml (2,5 %), Ringerov laktátový roztok, Ringerov roztok, glukóza 50 mg/ml (5 %) v chloride sodnom 9 mg/ml (0,9 %).

Infúzna súprava má byť náležite prepláchnutá (napr. chloridom sodným 9mg/ml (0,9 %)) medzi podaním Areversin 100 mg/ml a iných liekov.

### Použitie v pediatrickej populácii

Pre pediatrických pacientov možno Areversin 100 mg/ml zriediť s použitím roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na koncentráciu 10 mg/ml (pozri časť 6.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
Ernst-Melchior-Gasse 20  
1020 Viedeň, Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

19/0147/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024