

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sugammadex Kalceks 100 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje sodnú soľ sugamadexu zodpovedajúcu 100 mg sugamadexu.
Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ sugamadexu zodpovedajúcu 200 mg sugamadexu.
Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ sugamadexu zodpovedajúcu 500 mg sugamadexu.

Pomocná látka so známym účinkom

Celkové množstvo sodíka je až 9,7 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).
Číry a bezfarebný až jemne žltý roztok.
pH roztoku je medzi 7 a 8.
Osmolalita 300-500 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reverzia nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom u dospelých.

Pre pediatrickú populáciu: u pediatrických pacientov od narodenia do veku 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 T₄/T₁ 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 T₂. Medián času do obnovenia T₄/T₁ 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 T₄/T₁ 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 T₄/T₁ 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 ≥ 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 T₂ bol medián času do obnovenia T₄/T₁ pomeru na hodnotu 0,9 u dospelých (18-64 rokov) 2,2 minúty, u starších pacientov (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 ≥ 40 kg/m²) 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 (od narodenia do veku 17 rokov)

Na zvýšenie presnosti dávkovania u pediatrickej populácie možno Sugammadex Kalceks 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 T₂ (pozri časť 5.1).

Akútna reverzia:

Akútna reverzia sa u pediatrickej populácie neskúmala.

Spôsob podávania

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

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť 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 (≤ 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 antikoagulanty, 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, zvažiac 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 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 (FK) 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 v klinických skúšaniach vyvolala reverzia nervovosvalovej blokády zámerne uprostred anestézie, 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 anestetik 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 opatnosťou. 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 sukcynylcholin 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. Sú dostupné obmedzené údaje 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 edematózný stav (napr. závažná porucha funkcie pečene), sa môžu spájať s dlhšími časmi odznenia.

Liekové reakcie z precitlivosti

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje až do 9,7 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, sa majú u pacientov starostlivo sledovať prejavy opätovného výskytu nervovosvalovej blokády (približne do 15 minút) po parenterálnom podaní iného lieku, ku ktorému dôjde v priebehu 7,5 hodín po podaní sugamadexu.

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 T₄/T₁ 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_4/T_1 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 takáto 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 zníženiu, ktoré sa pozoruje pri užití dennej dávky perorálneho kontraceptíva 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 pre 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

Sugamadex nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Sugamadex sa u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok podáva súčasne s nervovosvalovými blokátormi a anestetikami. Kauzalita 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 $< 1/10$)).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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 skúšaní 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 ($< 1/10\,000$)]

Trieda orgánových systémov	Frekvencie	Nežiaduce reakcie (preferované termíny)
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Liekové reakcie z precitlivosti (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) Procedurálna hypotenzia Komplikácie liečebného postupu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Liekové reakcie z precitlivosti

U niekoľkých pacientov a dobrovoľníkov (informácie o dobrovoľníkoch, pozri Informácie o zdravých dobrovoľníkoch nižšie) sa vyskytli reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie. Tieto reakcie boli v klinických skúšaní 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, (ťažkú) hypotenziu, tachykardiu, opuch jazyka, opuch hltanu, bronchospazmus a udalosti súvisiace s obštrukciou pľúc. Ťažké reakcie z precitlivosti môžu byť fatálne.

V hláseniach po uvedení lieku na trh sa pri sugammadexe ako aj pri komplexe sugammadexu a rokurónia pozorovala precitlivosť.

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 štúdii sa skúmala incidencia liekových reakcií z precitlivosti u zdravých dobrovoľníkov, ktorým podali až 3 dávky placeba (N=76), sugamadexu 4 mg/kg (N=151) alebo sugamadexu 16 mg/kg (N=148). Hlásenia o podozrení na precitlivosť posudzovala zaslepená komisia. Incidencia posudzovanej precitlivosti 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 placeba 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 precitlivosti pri opakovanom podávaní sugamadexu.

V predchádzajúcej štúdii 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. Ako u všetkých pacientov s anamnézou pľúcnych ťažkostí si má byť lekár vedomý možného výskytu bronchospazmu.

Pediatrická populácia

V štúdiách u pediatrických pacientov od narodenia do veku 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 obéznych 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_4/T_1 pomeru na hodnotu 0,9 bol:

Tabuľka 3: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu pri hlbkej nervovosvalovej blokáde (PTC 1-2) po rokuróniu alebo vekuróniu po obnovenie T_4/T_1 pomeru na hodnotu 0,9

Nervovosvalový blokátor	Liečebná schéma	
	Sugamadex (4 mg/kg)	Neostigmín (70 µg/kg)
Rokurónium		
N	37	37
Medián (minúty)	2,7	49,0
Rozsah	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekurónium		
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 štúdii boli pacienti náhodne zaradení do skupiny s rokuróniom alebo vekuróniom. Po poslednej dávke rokurónia alebo vekurónia, v čase obnoveného výskytu T_2 , sa podalo 2 mg/kg sugamadexu alebo 50 µg/kg neostigmínu v randomizovanom poradí. Čas od začiatku podania sugamadexu alebo neostigmínu po obnovenie T_4/T_1 pomeru na hodnotu 0,9 bol:

Tabuľka 4: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu v čase obnoveného výskytu T_2 po rokuróniu alebo vekuróniu po obnovenie T_4/T_1 pomeru na hodnotu 0,9

Nervovosvalový blokátor	Liečebná schéma	
	Sugamadex (2 mg/kg)	Neostigmín (50 µg/kg)
Rokurónium		
N	48	48
Medián (minúty)	1,4	17,6
Rozsah	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekurónium		
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 cisatrakúriom pomocou neostigmínu. V čase obnoveného výskytu T_2 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 cisatrakúriom pomocou neostigmínu:

Tabuľka 5: Čas (minúty) od podania sugamadexu alebo neostigmínu v čase obnoveného výskytu T_2 po rokuróniu alebo cisatrakúriu po obnovenie T_4/T_1 pomeru na hodnotu 0,9

Nervovosvalový blokátor	Liečebná schéma	
	Rokurónium a sugamadex (2 mg/kg)	Cisatrakúrium 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 nervovosvalovej blokády vyvolanej sukcynylcholínom (1 mg/kg) sa porovnával so sugamadexom (16 mg/kg, o 3 minúty neskôr) navodeným odznením nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom (1,2 mg/kg).

Tabuľka 6: Čas (minúty) od podania rokurónia a sugamadexu alebo sukcynylcholínu po obnovenie T₁ 10 %

Nervovosvalový blokátor	Liečebná schéma	
	Rokurónium a sugamadex (16 mg/kg)	Sukcynylcholín (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 T₄/T₁ pomeru na hodnoty 0,9; 0,8 alebo 0,7

	T ₄ /T ₁ na 0,9	T ₄ /T ₁ na 0,8	T ₄ /T ₁ na 0,7
N	65	65	65
Medián (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 štúdii bol sugamadex podávaný po blokáde vyvolanej rokuróniom pri 1-2 PTC (4 mg/kg; N=68); v ďalšej štúdii bol sugamadex podávaný v čase obnoveného výskytu T₂ (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 nervovosvalová blokáda ani opätovný výskyt nervovosvalovej blokády.

Morbídne obézni pacienti

V skúšaní so 188 pacientmi diagnostikovanými ako morbidne obézni sa skúmal čas do odznenia strednej alebo hlbkej nervovosvalovej 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 nervovosvalovými blokátormi, bol u pacientov s dávkovaním podľa skutočnej telesnej hmotnosti (1,8 minút) štatisticky významne rýchlejší ($p < 0,0001$) v porovnaní s pacientmi s dávkovaním podľa ideálnej telesnej hmotnosti (3,3 minút).

*Pediatrická populácia*Od 2 do < 17 rokov:

V skúšaní s 288 pacientmi vo veku 2 až < 17 rokov sa skúmali 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 významne 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 hlbkej blokády s geometrickým priemerom 2,0 minút, podobne ako pri výsledkoch pozorovaných u dospelých. Tieto účinky boli konzistentné pre všetky vekové skupiny v štúdii (vek 2 až < 6; 6 až < 12; 12 až < 17 rokov) a takisto pre rokurónium aj vekurónium. Pozri časť 4.2.

Od narodenia do < 2 roky:

V skúšaní so 145 pacientmi od narodenia do veku < 2 roky sa skúmali bezpečnosť a účinnosť sugamadexu oproti neostigmínu ako liečiva na reverziu nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom alebo vekuróniom. Čas do obnovenia nervovosvalovej funkcie po strednej blokáde bol

u účastníkov, ktorým sa podával sugammadex v dávke 2 mg/kg, signifikantne rýchlejší ($p=0,0002$) v porovnaní s účastníkmi, ktorým sa podával neostigmín (medián bol 1,4 minúty pre sugammadex v dávke 2 mg/kg a 4,4 minúty pre neostigmín; pomer rizika=2,40; 95 % IS: 1,37; 4,18). Pri sugammadexe v dávke 4 mg/kg sa dosiahlo rýchle obnovenie nervovosvalovej funkcie po hlbkej blokáde s mediánom 1,1 minúty. Tieto účinky boli konzistentné pre všetky vekové skupiny v štúdií (vek od narodenia do 27 dní; 28 dní až < 3 mesiace; 3 mesiace až < 6 mesiacov a 6 mesiacov až < 2 roky). 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 vyžadujúcich liečbu (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 vyžadujúcich liečbu všeobecne podobný ako u neostigmínu (50 µg/kg až 5 mg maximálna dávka) + glykopyrolátu (10 µg/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.

Biotransformácia

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 štúdii 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

Vybrané charakteristiky pacientov				Priemerné predpokladané FK parametre (CV*%)		
Demografia Vek Telesná hmotnosť	Funkcia obličiek Klírens kreatinínu (ml/min)			Klírens (ml/min)	Distribučný objem v rovnovážnom stave (l)	Eliminačný polčas (h)
Dospelý	Normálna		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 rokov 75 kg	Porucha funkcie	Mierna	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Stredne závažná	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Závažná	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Starší	Normálna		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 rokov 75 kg	Porucha funkcie	Mierna	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Stredne závažná	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Závažná	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Dospievajúci	Normálna		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 rokov 56 kg	Porucha funkcie	Mierna	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Stredne závažná	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Závažná	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Staršie deti	Normálna		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 rokov 28 kg	Porucha funkcie	Mierna	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Stredne závažná	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Závažná	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Mladšie deti	Normálna		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 rokov 15 kg	Porucha funkcie	Mierna	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Stredne závažná	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Závažná	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Batoľatá	Normálna		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 roka 11 kg	Porucha funkcie	Mierna	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Stredne závažná	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Závažná	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Dojčatá	Normálna		21	12(28)	1,8	2,2 (24)
6 mesiacov 7,9 kg	Porucha funkcie	Mierna	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Stredne závažná	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Závažná	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Novorodenci	Normálna		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dní 3,8 kg	Porucha funkcie	Mierna	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Stredne závažná	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Závažná	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV=variačný koeficient

Pohlavie

Žiadne rozdiely medzi pohlaviami sa nepozorovali.

Rasa

V štúdií so zdravými Japoncami a belochmi sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Obmedzené údaje nesvedčia o rozdieloch vo farmakokinetických parametroch u černochoch alebo Afroameričanov.

Telesná hmotnosť

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

Obezita

V klinickej štúdií u morbidne obézných pacientov boli 2 mg/kg a 4 mg/kg sugamadexu dávované 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 laboratórnych 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

hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (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

2 roky

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po otvorení injekčnej liekovky a zriedení sa preukázala počas 48 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2-8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Injekčné liekovky 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 alebo 5 ml roztoku v injekčnej liekovke zo skla uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou a utesnenej hliníkovým tesnením s plastovým vyklápacím uzáverom.
Injekčné liekovky sú balené v škatuľkách.

Veľkosti balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Tento liek možno injekčne podať do intravenózneho systému s kontinuálnou infúziou nasledujúcich intravenózných roztokov:

- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml)
- 4,5% roztok chloridu sodného (4,5 mg/ml) a 2,5% glukózy (25 mg/ml)
- Ringerov roztok
- laktátový Ringerov roztok
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Infúzna súprava má byť medzi podaním sugamadexu a iných liekov dôkladne prepláchnutá (napr. 0,9% roztokom chloridu sodného (9 mg/ml)).

Použitie v pediatrickej populácii

Pre pediatrických pacientov možno Sugammadex Kalceks zriediť 0,9% roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) 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 REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0192/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025