

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sugammadex Ranbaxy, 100 mg/mL roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiera 100 mg sugammadeksu w postaci sugammadeksu sodowego.  
Każda fiołka 2 mL zawiera 200 mg sugammadeksu w postaci sugammadeksu sodowego.  
Każda fiołka 5 mL zawiera 500 mg sugammadeksu w postaci sugammadeksu sodowego.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL zawiera do 9,7 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do lekko żółtobrazowego, praktycznie wolny od cząstek stałych. pH wynosi od 7 do 8, a osmolalność od 300 do 500 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Dzieci i młodzież:

W populacji pediatrycznej zaleca się stosowanie sugammadeksu tylko w rutynowym zniesieniu blokady wywołanej przez rokuronium u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Sugammadeks powinien być podawany tylko przez lekarza anestezjologa, lub pod jego nadzorem. Zaleca się zastosowanie odpowiedniej techniki obserwacji przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu monitorowania przebiegu odwracania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (patrz punkt 4.4).

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

Zalecana dawka nie zależy od schematu znieczulenia.

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

*Dorośli*

#### Rutynowe zniesienie blokady:

Po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli zniesienie bloku osiągnęło co

najmniej 1-2 w skali stymulacji tężcowej (ang. *post-tetanic counts*, PTC), zaleca się zastosowanie sugammadeksu w dawce 4 mg/kg masy ciała mc. Średni czas do powrotu stosunku  $T_4/T_1$  do 0,9 wynosi około 3 minut (patrz punkt 5.1).

Po bloku wywołanym przez rokuronium lub wekuronium, jeżeli spontaniczne zniesienie bloku wystąpiło do czasu ponownego pojawienia się  $T_2$ , zaleca się zastosowanie sugammadeksu w dawce 2 mg/kg mc. Średni czas do powrotu stosunku  $T_4/T_1$  do 0,9 wynosi około 2 minut (patrz punkt 5.1). Stosowanie zalecanych dawek do rutynowego znoszenia bloku spowoduje wystąpienie nieco krótszych średnich czasów do powrotu stosunku  $T_4/T_1$  do 0,9 dla blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego rokuronium, w porównaniu z wekuronium (patrz punkt 5.1).

#### Natychmiastowe zniesienie blokady wywołanej przez rokuronium:

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

Nie ma odpowiednich danych, by zalecać stosowanie sugammadeksu do natychmiastowego zniesienia blokady wywołanej przez wekuronium.

#### Ponowne podanie sugammadeksu:

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

#### Ponowne podanie rokuronium lub wekuronium po podaniu sugammadeksu:

Czas oczekiwania na możliwość ponownego podania rokuronium lub wekuronium po zniesieniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez sugammadeks opisano w punkcie 4.4.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów*

##### Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania sugammadeksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [w tym u pacjentów, u których jest konieczna dializa ( $CrCl < 30$  mL/min)] (patrz punkt 4.4).

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

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

##### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

##### Pacjenci otyli:

W przypadku pacjentów otyłych, w tym z otyłością olbrzymią (wskaźnik masy ciała  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) dawkę sugammadeksu należy opierać na rzeczywistej masie ciała. Należy postępować zgodnie z

zaleceniami dotyczącymi dawkowania u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie prowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie sugammadeksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a także gdy zaburzeniom czynności wątroby towarzyszy koagulopatia (patrz punkt 4.4).

W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki, ponieważ sugammadeks jest wydalany głównie przez nerki.

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

Sugammadex Ranbaxy można rozcieńczyć do stężenia 10 mg/mL, aby zwiększyć precyzję dawkowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 6.6).

Rutynowe znoszenie blokady:

Dawka 4 mg/kg sugammadeksu jest zalecana w celu odwrócenia blokady wywołanej rokuronium, jeżeli odzyskanie przytomności osiągnęło co najmniej 1-2 PTC.

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

Natychmiastowe znoszenie blokady:

Nie badano natychmiastowego znoszenia blokady u dzieci i młodzieży.

Noworodki i niemowlęta:

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

Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Monitorowanie czynności oddechowej w czasie znoszenia bloku:

Obowiązkowe jest stosowanie u pacjentów wentylacji mechanicznej do czasu powrotu własnej czynności oddechowej po zniesieniu blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Nawet jeżeli ustąpienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest całkowite, inne leki stosowane w

okresie przed- i pooperacyjnym mogą zmniejszyć wydolność oddechową i z tego względu wentylacja mechaniczna może być nadal wymagana.

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

#### Nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

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

#### Wpływ na hemostazę:

W badaniu z udziałem ochotników sugammadeks w dawce 4 mg/kg mc. oraz 16 mg/kg mc. powodował maksymalne średnie wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) odpowiednio o 17 i 22% oraz czasu protrombinowego, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [PT (INR)] odpowiednio o 11 i 22%. To ograniczone średnie wydłużenie aPTT i PT (INR) trwało krótko ( $\leq 30$  minut). Na podstawie bazy danych klinicznych (N=3519) oraz wyników badania przeprowadzonego z udziałem 1184 pacjentów, u których zastosowano operacyjne leczenie złamania biodra/wykonano endoprotezoplastykę stawu biodrowego, nie stwierdza się klinicznie istotnego wpływu sugammadeksu w dawce 4 mg/kg mc., stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepowymi, na częstość występowania około- i pooperacyjnych powikłań krwotocznych.

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

Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka krwawienia u następujących pacjentów:

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

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

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

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

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

4 godziny	rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. lub wekuronium w dawce 0,1 mg/kg mc.
-----------	--

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

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

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek:

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

#### Płytkie znieczulenie:

Gdy w badaniach klinicznych znoszono blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w trakcie znieczulenia, czyli w sytuacji, gdy celem było badanie znoszenia blokady, czasem stwierdzano oznaki płytkiego znieczulenia (poruszanie, kaszel, grymasy twarzy oraz ssanie rurki do intubacji).

W przypadku znoszenia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie trwania znieczulenia należy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi podać dodatkowe dawki środka znieczulającego i (lub) opioidu.

#### Znaczna bradykardia:

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

#### Zaburzenia czynności wątroby:

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

#### Oddziały intensywnej opieki medycznej:

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

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

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

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

Opóźnione znoszenie bloku:

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

Reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy:

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

Pacjenci na diecie z kontrolowaną zawartością sodu:

Jeden ml roztworu zawiera do 9,7 mg sodu. Dawkę 23 mg sodu uważa się za praktycznie „wolną od sodu”. U pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu należy wziąć to pod uwagę w przypadku podawania więcej niż 2,4 mL roztworu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

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

#### Toremifen:

W przypadku toremifenu, który cechuje się stosunkowo dużym powinowactwem do sugammadeksu i może osiągnąć stosunkowo duże stężenie w osoczu, może nastąpić wyparcie wekuronium lub rokuronium z kompleksu z sugammadeksem. Dlatego lekarze powinni mieć świadomość, że czas do powrotu stosunku  $T_4/T_1$  do 0,9 może być wydłużony u pacjentów, którzy otrzymali toremifen w dniu operacji.

#### Podanie dożylnie kwasu fusydowego:

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

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

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

#### Hormonalne środki antykoncepcyjne:

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

#### Interakcje wynikające z przedłużonego działania rokuronium lub wekuronium:

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

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych:

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

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

ograniczone średnie wydłużenie aPTT i PT (INR) trwało krótko ( $\leq 30$  minut).  
W badaniach *in vitro* zaobserwowano interakcje farmakodynamiczne (wydłużenie aPTT oraz PT) z antagonistami witaminy K, niefrakcjonowaną heparyną, heparynami drobnocząsteczkowymi, rywaroksabanem oraz dabigatranem (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

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

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania sugammadeksu kobietom w ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy sugammadeks przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach potwierdzają przenikanie sugammadeksu do mleka. Zwykle wchłanianie cyklodekstryn po podaniu doustnym jest małe i nie jest spodziewany żaden wpływ na karmione dziecko po podaniu jednorazowej dawki sugammadeksu kobiecie karmiącej piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/zrezygnować z terapii sugammadeksem, z uwzględnieniem korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści terapii dla kobiety.

#### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Sugammadex Ranbaxy podaje się pacjentom poddawanych zabiegom chirurgicznym jednocześnie ze środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe i znieczulającymi. Z tego powodu trudno ustalić związek przyczynowy działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym to kaszel, powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem, powikłania związane ze znieczuleniem, niedociśnienie związane z zabiegiem oraz powikłania związane z zabiegiem (Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )).

#### **Tabela 2: Tabela wykaz działań niepożądanych**

Bezpieczeństwo stosowania sugammadeksu oceniono na podstawie zbiorczej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań fazy I–III, obejmującej 3519 poszczególnych pacjentów. Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone w badaniach kontrolowanych

placebo, w których pacjenci otrzymywali znieczulenie i (lub) środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (1078 pacjentów otrzymywało sugammadeks, 544 pacjentów otrzymywało placebo).

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

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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy:

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

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

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

Powikłania oddechowe związane ze znieczuleniem:

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

Powikłania związane ze znieczuleniem:

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

Powikłania związane z zabiegiem:

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

Znaczna bradykardia:

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

Nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych rokuronium lub wekuronium, podczas których sugammadeks był podawany w dawce zależnej od stopnia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (N=2022), zaobserwowano nawrót blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego z częstością 0,20% na podstawie monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub dowodów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Informacje o zdrowych ochotnikach:

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

We wcześniejszym badaniu o zbliżonym schemacie wystąpiły trzy zatwierdzone przypadki anafilaksji, wszystkie po podaniu sugammadeksu w dawce 16 mg/kg mc. (częstość występowania wynosiła 2,0%). W zbiorczej bazie danych z badań fazy 1 do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) lub bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz występujących częściej u pacjentów przyjmujących sugammadeks niż u pacjentów z grupy placebo należą: zaburzenia smaku (10,1%), ból głowy (6,7%), nudności (5,6%), pokrzywka (1,7%), świąd (1,7%), zawroty głowy (1,6%), wymioty (1,2%) i ból brzucha (1,0%).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów*

Pacjenci z chorobami płuc:

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

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniach z udziałem pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, profil bezpieczeństwa sugammadeksu (do 4 mg/kg mc.) u dzieci był ogólnie podobny do profilu u osób dorosłych.

#### *Chorobliwie otyli pacjenci*

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z chorobliwą otyłością profil bezpieczeństwa był ogólnie podobny do profilu dorosłych pacjentów w zbiorczej bazie danych z badań fazy 1 do 3 (patrz Tabela 2).

#### *Pacjenci z ciężką chorobą ogólnoustrojową*

W badaniu z udziałem pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do klasy 3 lub 4 wg klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ang. ASA) (pacjenci z ciężką chorobą układową

lub pacjenci z ciężką chorobą układową stanowiącą stałe zagrożenie życia), profil działań niepożądanych u tych pacjentów z klasą ASA 3 i 4 był ogólnie podobny do profilu działań niepożądanych u dorosłych pacjentów w połączonych badaniach fazy 1 do 3 (patrz Tabela 2). Patrz punkt 5.1.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych stwierdzono 1 przypadek przypadkowego przedawkowania po podaniu 40 mg/kg mc. bez znaczących działań niepożądanych. W badaniu tolerancji u ludzi sugammadeks był dobrze tolerowany w dawkach do 96 mg/kg mc. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych zależnych od dawki czy ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Sugammadeks można usunąć z organizmu metodą hemodializy wysokoprzepływowej (z błoną *high flux*), ale nie dializy niskoprzepływowej (z błoną *low flux*). Na podstawie badań klinicznych ustalono, że po trwającej od 3 do 6 godzin sesji dializoterapii stężenie sugammadeksu w osoczu zmniejsza się nawet o 70%.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania:

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

#### Działanie farmakodynamiczne:

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

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

*Rutynowe znoszenie blokady - głęboka blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:*

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

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

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Sugammadeks (4 mg/kg mc.)	Neostygmina (70 µg/kg mc.)
Rokuronium		
N	37	37
Mediana (minuty)	2,7	49,0
Zakres	1,2-16,1	13,3-145,7
Wekuronium		
N	47	36
Mediana (minuty)	3,3	49,9
Zakres	1,4-68,4	46,0-312,7

*Rutynowe znoszenie blokady – umiarkowana blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego:*

W innym podstawowym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rokuronium lub wekuronium. Po podaniu ostatniej dawki rokuronium lub wekuronium, po wystąpieniu  $T_2$ , podawano w losowej kolejności sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 50 µg/kg mc. Czas od początku podawania sugammadeksu lub neostygminy do powrotu stosunku  $T_4/T_1$  do 0,9 wyniósł:

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

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

Zniesienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez rokuronium po podaniu sugammadeksu porównano ze zniesieniem blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez cis-atrakurium po podaniu neostygminy. Po ponownym wystąpieniu  $T_2$  podano sugammadeks w dawce 2 mg/kg mc. lub neostygminę w dawce 50 µg/kg mc. Dla sugammadeksu stwierdzono szybsze zniesienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez rokuronium w porównaniu ze zniesieniem blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez cis-atrakurium po podaniu neostygminy:

**Tabela 5: Czas (w minutach) od podania sugammadeksu lub neostygminy po ponownym**

**wystąpieniu T<sub>2</sub> po podaniu rokuronium lub cis-atrakurium do powrotu stosunku T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> do 0,9.**

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

*Natychmiastowe zniesienie blokady:*

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

**Tabela 6: Czas (w minutach) od podania rokuronium i sugammadeksu lub sukcyntylocholiny do powrotu T<sub>1</sub> 10%.**

Lek blokujący przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Schemat leczenia	
	Rokuronium i sugammadeks (16 mg/kg mc.)	Sukcyntylocholiny (1 mg/kg mc.)
N	55	55
Mediana (minuty)	4,2	7,1
Zakres	3,5-7,7	3,7-10,5

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

**Tabela 7: Czas (w minutach) od podania sugammadeksu 3 minuty po podaniu rokuronium do powrotu stosunku T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> do 0,9; 0,8 lub 0,7.**

	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> do 0,9	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> do 0,8	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> do 0,7
N	65	65	65
Mediana (minuty)	1,5	1,3	1,1
Zakres	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

*Zaburzenia czynności nerek:*

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

*Pacjenci z chorobliwą otyłością:*

W badaniu z udziałem 188 pacjentów, u których zdiagnozowano chorobliwą otyłość, badano czas do powrotu do zdrowia od umiarkowanej lub głębokiej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

wywołanej przez rokuronium lub wekuronium. Pacjenci otrzymywali 2 mg/kg mc. lub 4 mg/kg mc. sugammadeksu, w zależności od poziomu blokady zgodnie z rzeczywistą masą ciała lub idealną masą ciała w losowy, podwójnie zaślepiony sposób. Mediana zebrana na podstawie głębokości bloku i środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe czasu powrotu do treningu czterech (TOF)  $\geq 0,9$  pacjentów otrzymujących dawkę na podstawie rzeczywistej masy ciała (1,8 minuty) była statystycznie istotnie szybsza ( $p < 0,0001$ ) w porównaniu z pacjentami, którym podawano dawkę na podstawie idealnej masy ciała (3,3 minuty).

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu z udziałem 288 pacjentów w wieku od 2 do  $< 17$  lat oceniano bezpieczeństwo i skuteczność sugammadeksu w porównaniu z neostygmą jako środka odwracającego blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną rokuronium lub wekuronium.

Powrót z umiarkowanego bloku do wskaźnika TOF  $\geq 0,9$  był znacząco szybszy w grupie otrzymującej sugammadeks w dawce 2 mg/kg w porównaniu z grupą otrzymującą neostygmę (średnia geometryczna 1,6 minuty dla sugammadeksu w dawce 2 mg/kg i 7,5 minuty dla neostygminy, stosunek średnich geometrycznych 0,22, 95% CI (0,16, 0,32), ( $p < 0,0001$ )).

Sugammadeks w dawce 4 mg/kg powodował odwrócenie bloku głębokiego w ciągu średniej geometrycznej 2,0 minut, co było podobne do wyników obserwowanych u dorosłych. Efekty te były spójne dla wszystkich badanych kohort wiekowych (od 2 do  $< 6$ ; od 6 do  $< 12$ ; od 12 do  $< 17$  lat) i zarówno dla rokuronium, jak i wekuronium. Patrz punkt 4.2.

#### *Pacjenci z ciężką chorobą ogólnoustrojową:*

W badaniu z udziałem 331 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do klasy 3 lub 4 wg ASA, badano częstość występowania arytmii wymagającej leczenia (bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa lub inne zaburzenia rytmu serca) po podaniu sugammadeksu.

U pacjentów otrzymujących sugammadeks (2 mg/kg, 4 mg/kg lub 16 mg/kg), częstość występowania arytmii w trakcie leczenia była ogólnie podobna do częstości występowania neostygminy (50  $\mu\text{g/kg}$  do maksymalnej dawki 5 mg) + glikopyrrolatu (10  $\mu\text{g/kg}$  do maksymalnej dawki 1 mg). Profil działań niepożądanych u pacjentów z ASA klasy 3 i 4 był ogólnie podobny do profilu działań niepożądanych u dorosłych pacjentów w połączonych badaniach fazy 1-3; dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki. Patrz punkt 4.8.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Parametry farmakokinetyczne sugammadeksu w niniejszym punkcie przedstawiają całkowitą sumę stężenia sugammadeksu związanego i nie związanego w kompleks. Przyjmuje się, że u poddawanych znieczuleni parametry farmakokinetyczne jak klirens i objętość dystrybucji są takie same dla sugammadeksu związanego i nie związanego w kompleks.

#### Dystrybucja:

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

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

#### Metabolizm:

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

#### Eliminacja:

Okres półtrwania sugammadeksu w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) u dorosłych znieczulonych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około 2 godziny, a szacunkowy klirens w osoczu wynosi około 88 mL/min. Badanie nad bilansem masowym wykazało, że  $> 90\%$  dawki jest wydalane w ciągu

24 godzin. 96% dawki jest wydalane z moczem, a przynajmniej 95% z tej wartości stanowi sugammadeks w postaci niezmienionej. Wydalanie z kałem lub z wydychanym powietrzem stanowi mniej niż 0,02% dawki. Podanie sugammadeksu zdrowym ochotnikom było związane ze zwiększoną eliminacją kompleksu z rokuronium przez nerki.

*Szczególne grupy pacjentów:*

Zaburzenia czynności nerek a wiek:

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

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

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

Wybrane cechy pacjenta				Średnie przewidywane parametry PK (CV*%)		
Dane demograficzne	Czynność nerek			Klirens (mL/min)	Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (L)	Okres półtrwania w fazie eliminacji (h)
Wiek	Klirens kreatyniny (mL/min)					
Masa ciała						
Dorośli	Prawidłowa		100	84 (24)	13	2 (22)
40 lat 75 kg	Zaburzenie	Łagodne	50	47 (25)	14	4 (22)
		Umiarkowane	30	28 (24)	14	7 (23)
		Ciężkie	10	8 (25)	15	24 (25)
Pacjenci w podeszłym wieku	Prawidłowa		80	70 (24)	13	3 (21)
75 lat 75 kg	Zaburzenie	Łagodne	50	46 (25)	14	4 (23)
		Umiarkowane	30	28 (25)	14	7 (23)
		Ciężkie	10	8 (25)	15	24 (24)
Młodzież	Prawidłowa		95	72 (25)	10	2 (21)
15 lat 56 kg	Zaburzenie	Łagodne	48	40 (24)	11	4 (23)
		Umiarkowane	29	24 (24)	11	6 (24)
		Ciężkie	10	7 (25)	11	22 (25) 2 (22)
Dzieci	Normal		60	40 (24)	5	2 (22)
9 lat 29 kg	Impaired	Łagodne	30	21 (24)	6	4 (22)
		Umiarkowane	18	12 (25)	6	7 (24)
		Ciężkie	6	3 (26)	6	25 (25)
Dzieci	Prawidłowa		39	24 (25)	3	2 (22)

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

\*CV = współczynnik zmienności

#### Płeć:

Nie zaobserwowano różnic dla płci.

#### Rasa:

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

#### Masa ciała:

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

#### Otyłość:

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z chorobliwą otyłością, sugammadeks 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. był dawkowany zgodnie z aktualnymi masą ciała (n = 76) lub idealnymi masami ciała (n = 74). Ekspozycja na sugammadeks wzrastała w sposób zależny od dawki, liniowo po podaniu, zgodnie z rzeczywistą masą ciała lub idealną masą ciała. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych między pacjentami z otyłością olbrzymią a populacją ogólną.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) i (lub)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

Niezgodności fizyczne zaobserwowano dla werapamilu, ondansetronu i ranitydyny.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu wykazano chemiczną oraz fizyczną stabilność w trakcie stosowania dla okresu 48 godzin w temperaturze od 2°C do 25°C. Biorąc pod uwagę względy mikrobiologiczne, rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. W przypadku nieużycia produktu od razu, za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania produktu odpowiada użytkownik, zaś czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozcieńczenie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach jałowych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

2 mL lub 5 mL roztworu umieszczona jest w bezbarwnej fiołce ze szkła typu I zamkniętej gumowym korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym kapslem z kolorowym wieczkiem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10 fiołek po 2 mL lub 10 fiołek po 5 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE  
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Idzikowskiego 16  
00-710 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26217

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.01.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY  
TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.06.2023 r.