REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sugammadex Kalceks 100 mg/ml soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml conţine sugammadex sodic echivalent la sugammadex 100 mg.
Fiecare flacon a 2 ml conţine sugammadex sodic echivalent la sugammadex 200 mg.
Fiecare flacon a 5 ml conţine sugammadex sodic echivalent la sugammadex 500 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Cantitatea totală de sodiu este de până la 9,7 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie).
Soluţie clară şi incoloră până la galben deschis.
pH-ul soluţiei este cuprins între 7 şi 8
Osmolalitate 300-500 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Reversia blocului neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium la adulți.

Pentru populația pediatrică: sugammadex este recomandat numai pentru reversia de rutină din blocul neuromuscular indus de rocuronium, la pacienți copii și adolescenți, cu vârsta de la naștere până la 17 ani.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Sugammadex trebuie administrat doar de un medic anestezist, sau sub supravegherea acestuia. Se recomandă utilizarea unei tehnici adecvate de monitorizare neuromusculară pentru evaluarea reversiei din blocul neuromuscular (vezi pct. 4.4).
Doza recomandată de sugammadex depinde de intensitatea blocului neuromuscular din care trebuie făcută reversia.
Doza recomandată nu depinde de regimul de anestezie utilizat.
Sugammadex poate fi utilizat pentru reversia din diferite grade de bloc neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium:

Adulţi

Reversia de rutină
Se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 4 mg/kg dacă recuperarea a atins cel puţin 1-2 contracţii post-tetanice (CPT) după blocarea indusă de rocuronium sau vecuronium. Timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 este de aproximativ 3 minute (vezi pct. 5.1).
Dacă recuperarea spontană a progresat cel puţin până la reapariţia T_2 după blocul indus de rocuronium sau vecuronium se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 2 mg/kg. Timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 este de aproximativ 2 minute (vezi pct. 5.1).
Dacă se utilizează dozele recomandate pentru reversia de rutină a blocului, timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 va fi puţin mai redus în cazul blocului neuromuscular indus de rocuronium, comparativ cu cel indus de vecuronium (vezi pct. 5.1).

Reversia imediată din blocul neuromuscular indus de rocuronium
În cazul în care este necesară reversia imediată după administrarea de rocuronium, se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 16 mg/kg. După administrarea a 16 mg/kg sugammadex la 3 minute după o doză de bromură de rocuronium de 1,2 mg/kg administrată în bolus, se poate anticipa un timp median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 de aproximativ 1,5 minute (vezi pct. 5.1).
Nu există date care să susţină utilizarea sugammadex pentru reversia imediată din blocul indus de vecuronium.

Readministrarea sugammadex
În cazul excepţional al recurenţei postoperatorii a blocului neuromuscular (vezi pct. 4.4) după administrarea unei doze iniţiale de sugammadex de 2 mg/kg sau 4 mg/kg, se recomandă repetarea administrării dozei de 4 mg/kg de sugammadex. După administrarea celei de a doua doze de sugammadex, pacientul trebuie monitorizat cu atenţie pentru certificarea recuperării funcţiei neuromusculare.

Readministrarea de rocuronium sau vecuronium după sugammadex
Pentru timpii de aşteptare pentru readministrarea de rocuronium sau vecuronium după reversia cu sugammadex, vezi pct. 4.4.

Informaţii suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa renală
Nu se recomandă utilizarea sugammadex la pacienţi cu insuficienţă renală severă (inclusiv pacienţi care necesită dializă (clearance al creatininei < 30 ml/min)) (vezi pct. 4.4).
Studiile efectuate la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu furnizează suficiente date cu privire la siguranţă pentru a sprijini utilizarea de sugammadex la aceşti pacienţi (vezi de asemenea pct. 5.1).
În insuficienţa renală uşoară şi moderată (clearance al creatininei ≥ 30 şi < 80 ml/min): dozele recomandate sunt aceleaşi pentru adulţii fără insuficienţă renală.

Pacienţii vârstnici
După administrarea sugammadex la reapariţia T_2 după blocul neuromuscular indus de rocuronium, timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 la adulţi (18-64 ani) a fost de 2,2 minute, la pacienţii vârstnici (65-74 ani) a fost de 2,6 minute, iar la pacienţii foarte în vârstă (75 de ani sau mai mult) a fost de 3,6 minute. Chiar dacă timpul de recuperare la vârstnici pare să fie lung, trebuie respectate aceleaşi recomandări de dozare ca la pacienţii adulţi (vezi pct. 4.4).

Pacienţii obezi
La pacienţii obezi, inclusiv pacienţi cu obezitate morbidă (indice de masă corporală ≥ 40 kg/m^2), doza de sugammadex trebuie stabilită în funcţie de greutatea corporală efectivă. Trebuie respectate aceleaşi recomandări de dozare ca la pacienţii adulţi.

Insuficienţa hepatică
Nu au fost efectuate studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Este necesară prudență atunci când este luată în considerare utilizarea sugammadex la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau atunci când insuficiența hepatică este însoțită de coagulopatie (vezi pct. 4.4).
În insuficienţa hepatică uşoară până la moderată: având în vedere faptul că sugammadex este excretat în principal pe cale renală, nu este necesară ajustarea dozelor.

Populaţia pediatrică (vârsta de la naștere până la 17 ani)
Sugammadex Kalceks 100 mg/ml poate fi diluat la 10 mg/ml, în scopul creşterii acurateţei în ceea ce privește dozele la populația pediatrică (vezi pct. 6.6).

Reversia de rutină:
Se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 4 mg/kg pentru reversia din blocul neuromuscular indus de rocuronium, dacă recuperarea a atins cel puţin 1-2 CPT.
Se recomandă utilizarea unei doze de 2 mg/kg pentru reversia din blocul neuromuscular indus de rocuronium, la reapariţia T_2 (vezi pct. 5.1).

Reversia imediată:
Reversia imediată nu a fost investigată la populaţia pediatrică.

Modul de administrare

Sugammadex trebuie administrat intravenos, într-o singură injecţie în bolus. Injecţia în bolus trebuie administrată rapid, în 10 secunde, într-o linie venoasă existentă (vezi pct. 6.6). În studiile clinice, sugammadex a fost administrat numai ca injecţie unică în bolus.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Conform protocolului din evaluarea post-anestezică după blocul neuromuscular, este recomandat să se monitorizeze pacientul în perioada postoperatorie imediată pentru a detecta apariția evenimentelor nedorite, inclusiv recurența blocadei neuromusculare.

Monitorizarea funcţiei respiratorii în timpul reversiei
Suportul ventilator este obligatoriu pentru pacienți până la reluarea adecvată a respiraţiei spontane după reversia din blocul neuromuscular. Chiar dacă reversia din blocul neuromuscular este completă, alte medicamente utilizate în perioada peri- şi postoperatorie pot deprima funcţia respiratorie, motiv pentru care suportul ventilator ar putea fi în continuare necesar.
În cazul în care blocul neuromuscular reapare după detubare, este necesară o ventilare adecvată.

Recurenţa blocului neuromuscular
În studiile clinice cu subiecți cărora li s-a administrat rocuronium sau vecuronium, iar sugammadex a fost utilizat în doza recomandată pentru blocul neuromuscular profund, a fost observată o incidență de 0,20% pentru recurența blocului neuromuscular bazată pe monitorizarea neuromusculară sau dovezi clinice. Utilizarea de doze mai mici decât cele recomandate poate duce la un risc crescut de recurență a blocului neuromuscular după reversia inițială și nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Efectul asupra hemostazei
În cadrul unui studiu efectuat la voluntari, administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg şi 16 mg/kg a determinat o creştere a valorii maxime a mediei prelungirilor timpului de tromboplastină parţial activat (aPTT) cu 17 şi respectiv 22% şi a raportului internațional normalizat al timpului de protrombină [PT(INR)] cu 11 şi respectiv 22%. Aceste prelungiri limită a mediei aPTT şi PT(INR) au fost de scurtă durată (≤ 30 minute). În funcţie de baza de date clinice (N = 3 519) și de un studiu specific efectuat la 1 184 pacienți cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală pentru fractură de

șold/înlocuirea unei articulații mari, nu s-au evidenţiat efecte clinic relevante ale sugammadex 4 mg/kg administrat în monoterapie sau în asociere cu anticoagulante, asupra incidenţei complicaţiilor hemoragice peri- sau post-operatorii.
În cadrul experimentelor *in vitro* a fost observată o interacţiune farmacodinamică (prelungirea aPTT și TP) cu antagonişti ai vitaminei K, heparină nefracţionată, heparine cu greutate moleculară mică, rivaroxaban şi dabigatran. La pacienţii cărora li se administrează tratament anticoagulant profilactic postoperator de rutină, această interacţiune nu este relevantă din punct de vedere clinic. Se impune precauţie în cazul în care se ia în considerare utilizarea sugammadexului la pacienţi cărora li se administrează tratament anticoagulant pentru o afecţiune preexistentă sau factori de risc asociaţi.

Un risc crescut de sângerare nu poate fi exclus la pacienţii:
- cu deficiențe ereditare de factori de coagulare dependenţi de vitamina K
- cu coagulopatii preexistente
- trataţi cu derivaţi de cumarină şi cu INR peste 3,5
- care utilizează anticoagulante şi cărora li se administrează o doză de sugammadex de 16 mg/kg.

Dacă există argumente clinice pentru administrarea sugammadex la aceşti pacienţi, medicul anestezist trebuie să decidă dacă beneficiile depăşesc riscurile posibile ale complicaţiilor hemoragice, luând în considerare antecedentele pacientului în ceea ce priveşte sângerările şi tipul intervenţiei chirurgicale programate. Dacă sugammadex este administrat acestor pacienţi, se recomandă monitorizarea hemostazei şi a parametrilor de coagulare.

Timpii de aşteptare pentru readministrarea blocantelor neuromusculare după reversia cu sugammadex

Tabelul 1: Readministrarea de rocuronium sau vecuronium după reversia de rutină (cu până la 4 mg/kg sugammadex)

Timpul minim de aşteptare	**NMBA şi doza care trebuie administrată**
5 minute	1,2 mg/kg rocuronium
4 ore	0,6 mg/kg rocuronium sau 0,1 mg/kg vecuronium

Debutul blocului neuromuscular poate fi prelungit până la aproximativ 4 minute și durata blocului neuromuscular poate fi redusă până la aproximativ 15 minute, după readministrarea de rocuronium 1,2 mg/kg pe durata a 30 minute după administrarea sugammadex.

Bazat pe modelul FC, pentru reutilizarea de rocuronium 0,6 mg/kg sau vecuronium 0,1 mg/kg după reversia de rutină cu sugammadex, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, timpul de aşteptare recomandat ar trebui să fie de 24 de ore. În cazul în care este necesar un timp de aşteptare mai scurt, doza de rocuronium pentru o nouă blocadă neuromusculară ar trebui să fie 1,2 mg/kg.

Readministrarea de rocuronium sau vecuronium după reversia imediată (16 mg/kg sugammadex):
În cazurile foarte rare în care acest lucru ar fi necesar, este sugerat un timp de aşteptare de 24 de ore.

Dacă blocada neuromusculară este necesară înainte de terminarea perioadei recomandate de aşteptare, trebuie utilizat un **blocant neuromuscular non-steroidian**. Debutul efectului depolarizant al unui agent blocant neuromuscular poate fi mai lent decât cel anticipat, pentru că o parte substanţială a receptorilor nicotinici postjoncţionali poate fi ocupată de agentul blocant neuromuscular.

Insuficienţa renală
Nu se recomandă utilizarea sugammadex la pacienţii cu insuficienţă renală severă, inclusiv la cei care necesită dializă (vezi pct. 5.1).

Anestezia superficială
Când blocul neuromuscular a fost remis intenţionat în timpul anesteziei în studiile clinice, ocazional au fost observate semne de anestezie superficială (mişcări, tuse, grimase şi colabarea sondei endotraheale).

În cazul reversiei din blocul neuromuscular, cu continuarea anesteziei, trebuie administrate doze suplimentare de anestezice şi/sau opioizi, în funcţie de indicaţia clinică.

Bradicardie accentuată
În situații rare, a fost observată bradicardie accentuată la câteva minute după administrarea de sugammadex pentru reversia din blocul neuromuscular. Bradicardia poate duce uneori la stop cardiac (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie atent monitorizați pentru modificări hemodinamice în timpul și după reversia din blocul neuromuscular. În cazul în care se observă bradicardie clinic semnificativă trebuie administrat tratamentul cu agenți anti-colinergici cum este atropina.

Insuficienţa hepatică
Sugammadex nu este metabolizat sau excretat de către ficat; din acest motiv nu au fost efectuate studii specifice la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă trebuie trataţi cu prudenţă. În cazul în care insuficiența hepatică este însoțită de coagulopatie, vezi informațiile cu privire la efectul asupra hemostazei.

Utilizarea în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI)
Sugammadex nu a fost investigat la pacienţii care primesc rocuronium sau vecuronium în cadrul UTI.

Utilizarea pentru reversia din blocul neuromuscular indus de alte blocante neuromusculare în afară de rocuronium sau vecuronium
Sugammadex nu trebuie utilizat pentru reversia din blocul indus de blocante neuromusculare **non-steroidiene**, cum sunt succinilcolina sau compușii benzilizoquinolinici.
Sugammadex nu trebuie utilizat pentru reversia din blocul neuromuscular indus de alte miorelaxante **steroidiene** în afară de rocuronium sau vecuronium, deoarece nu există date de eficacitate şi siguranţă pentru aceste situaţii. Sunt disponibile date limitate referitoare la reversia din blocul indus de pancuronium, dar se recomandă ca sugammadex să nu fie utilizat în această situaţie.

Reversia întârziată
Afecţiunile asociate cu prelungirea timpului circulator, cum sunt bolile cardiovasculare, vârsta avansată (vezi pct. 4.2 pentru timpul de reversie al blocului neuromuscular la vârstnici) sau afecţiunile însoţite de edeme (de exemplu, insuficienţa hepatică severă) se pot asocia cu prelungirea timpului de reversie.

Reacţii de hipersensibilitate la medicament
Medicii trebuie să fie pregătiţi pentru posibila apariţie a reacţiilor de hipersensibilitate la medicament (inclusiv reacţii anafilactice) şi să ia măsurile de precauţie necesare (vezi pct. 4.8).

Excipienți
Acest medicament conţine până la 9,7 mg sodiu pe ml echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Informaţiile raportate în această secţiune se bazează pe afinitatea de legare între sugammadex şi alte medicamente, experimente non-clinice, studii clinice şi simulări utilizând un model care ia în considerare efectul farmacodinamic al blocantelor neuromusculare şi interacţiunea farmacocinetică între blocantele neuromusculare şi sugammadex. Pe baza acestor date, nu sunt de aşteptat interacţiuni farmacodinamice clinic semnificative cu alte medicamente, exceptând următoarele:
Nu pot fi excluse interacţiuni de disociere cu toremifen şi acid fusidic (nu sunt de aşteptat interacţiuni prin fixare clinic semnificative).
Nu pot fi excluse interacţiuni semnificative de fixare cu contraceptivele orale (nu sunt de aşteptat interacţiuni de disociere).

Interacţiuni care pot afecta eficacitatea sugammadex (interacțiuni prin disociere)
După administrarea de sugammadex, utilizarea anumitor medicamente, un exemplu teoretic rocuronium sau vecuronium, pot fi disociate de sugammadex. În consecinţă se poate observa recurenţa

blocului neuromuscular. În această situaţie pacientul trebuie ventilat. În cazul administrării injectabile, trebuie oprită administrarea medicamentului care a determinat disocierea. În cazul în care sunt anticipate potenţiale interacţiuni de disociere, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru observarea semnelor de recurenţă a blocului neuromuscular (până la aproximativ 15 minute) după administrarea parenterală a altui medicament, administrat într-un interval de 7,5 ore după administrarea sugammadex.

Toremifen
Pentru toremifen, care are o afinitate de legare relativ înaltă pentru sugammadex şi pentru care pot fi prezente concentraţii plasmatice relativ mari, este posibil un oarecare grad de disociere a vecuronium sau rocuronium din complexul format cu sugammadex. Medicii trebuie să ia în considerare faptul că revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 ar putea fi aşadar întârziată la pacienţii la care s-a administrat toremifen în ziua intervenţiei chirurgicale.

Administrarea intravenoasă de acid fusidic
Utilizarea acidului fusidic în faza preoperatorie poate duce la o oarecare întârziere a revenirii raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9. Nu este de aşteptat recurenţa blocului neuromuscular în faza postoperatorie, deoarece perfuzarea acidului fusidic se face pe parcursul mai multor ore, iar concentraţiile sanguine se cumulează pe durata a 2-3 zile. Pentru readministrarea sugammadex, vezi pct. 4.2.

Interacţiuni cu potenţial de influenţare a eficacităţii altor medicamente (interacţiuni prin fixare)
Datorită administrării sugammadex, eficacitatea anumitor medicamente poate fi redusă din cauza scăderii concentraţiilor plasmatice (libere). În cazul în care se observă o astfel de situaţie, se recomandă ca medicul să ia în considerare readministrarea medicamentului, administrarea unui medicament echivalent din punct de vedere terapeutic (de preferat dintr-o clasă chimică diferită) şi/sau intervenţii non-farmacologice, în funcţie de situaţie.

Contraceptivele hormonale
Se anticipează că interacţiunea între sugammadex în doză de 4 mg/kg şi un progestativ va duce la o reducere a expunerii la progesteron (34% din ASC) similară reducerii observate în cazul în care o doză zilnică de contraceptiv oral este luată cu 12 ore mai târziu, ceea ce poate duce la o reducere a eficacităţii. Se anticipează că pentru estrogeni efectul este mai redus. Din acest motiv, administrarea în bolus a unei doze de sugammadex este considerată echivalentă cu omiterea unei doze zilnice de contraceptiv oral steroidian (combinat sau numai cu progesteron). Dacă sugammadex se administrează în aceeaşi zi cu un contraceptiv oral, se recomandă respectarea instrucţiunilor referitoare la conduita în cazul omisiunii unei doze, specificate în prospectul contraceptivului oral. În cazul contraceptivelor hormonale care nu se administrează oral, pacienta trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară non-hormonală în următoarele 7 zile şi să respecte instrucţiunile din prospectul medicamentului respectiv.

Interacțiuni datorate efectului rezidual al rocuronium sau vecuronium
În perioada post-operatorie, o atenție deosebită trebuie acordată posibilității reapariției blocului neuromuscular, când sunt utilizate medicamente care potențează blocul neuromuscular. Vă rugăm să consultați prospectul de rocuronium sau vecuronium pentru o listă a medicamentelor specifice care potențează blocul neuromuscular. În cazul în care se observă reapariția blocului neuromuscular, pacientul poate necesita ventilație mecanică și readministrarea de sugammadex (vezi pct. 4.2).

Interferenţa cu analizele de laborator
În general, sugammadex nu interferă cu analizele de laborator, cu posibila excepţie a testării progesteronului seric. Interferenţa cu acest test este observată la concentraţii plasmatice ale sugammadex de 100 micrograme/ml (concentraţia plasmatică maximă care apare după administrarea injectabilă în bolus a unei doze de 8 mg/kg).

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari, administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg şi 16 mg/kg a determinat o creştere a valorii maxime a mediei prelungirilor timpului de tromboplastină parţial

activat (aPTT) cu 17 şi respectiv 22% şi timpul de protrombină (PT) [INR] cu 11 şi respectiv 22%. Aceste prelungiri limită a mediei aPTT şi PT(INR) au fost de scurtă durată (≤ 30 minute).
În cadrul experimentelor *in vitro* a fost observată o interacţiune farmacodinamică (prelungirea aTPP și TP) cu antagonişti ai vitaminei K, heparină nefracţionată, heparine cu greutate moleculară mică, rivaroxaban şi dabigatran (vezi pct. 4.4).

Populaţia pediatrică

Nu s-au efectuat studii formale privind interacţiunile. Interacţiunile menţionate mai sus pentru adulţi şi atenţionările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere şi la populaţia pediatrică.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Pentru sugammadex nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide.
Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării post-natale.
Sugammadex se va administra numai cu prudenţă la femeia gravidă.

Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă sugammadex este excretat în laptele uman. Studiile la animale au indicat excreţia sugammadex în lapte. Absorbţia orală a ciclodextrinelor este în general redusă şi nu sunt anticipate efecte asupra sugarului după administrarea unei singure doze la femeia care alăptează.
Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea/oprirea tratamentului cu sugammadex, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Nu au fost investigate efectele sugammadex asupra fertilităţii umane. Studiile la animale pentru evaluarea fertilităţii nu au evidenţiat efecte dăunătoare.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Sugammadex nu are nici o influență cunoscută asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Sugammadex este administrat concomitent cu medicamente blocante neuromusculare și anestezice la pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale. Prin urmare, cauzalitatea evenimentelor adverse este dificil de evaluat.
Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienţii la care s-au efectuat intervenţii chirurgicale au fost tuse, complicații ale căilor respiratorii asociate anesteziei, complicaţii asociate anesteziei, hipotensiune arterială legată de procedurile utilizate și complicații legate de procedurile utilizate (Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)).

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranţa administrării sugammadex a fost evaluată la 3 519 subiecți unici prin intermediul unei baze de date cumulate de fază I-III, cu privire la siguranță. Următoarele reacții adverse au fost raportate în studii placebo-controlate, unde subiecților li s-a administrat anestezie și/sau medicamente blocante neuromusculare (1 078 subiecți expuși la sugammadex comparativ cu 544 subiecți expuși la placebo):
[Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000)]

Clasificarea pe aparate sisteme şi organe	Frecvență	Reacții adverse (Termeni preferați)
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacţii de hipersensibilitate la medicament (vezi pct. 4.4)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Frecvente	Complicații la nivelul căilor respiratorii legate de anestezie Complicații legate de anestezie (vezi pct. 4.4) Hipotensiune arterială legată de procedurile de utilizare Complicații legate de procedurile de utilizare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacţii de hipersensibilitate la medicament
La unii pacienţi şi voluntari au apărut reacţii de hipersensibilitate, care includ anafilaxia (pentru informaţii cu privire la voluntari, vezi mai jos „Informaţii cu privire la voluntarii sănătoşi"). În studiile clinice la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale, aceste reacţii au fost raportate mai puţin frecvent, iar din rapoartele după punerea pe piaţă frecvenţa este necunoscută.
Aceste reacţii au variat de la reacţii cutanate izolate la reacţii sistemice grave (de exemplu anafilaxie, șoc anafilactic) și au apărut la pacienții care nu au fost expuși anterior la sugammadex.
Simptomele asociate cu aceste reacţii pot include eritem facial tranzitoriu, urticarie, erupţii cutanate eritematoase (severe), hipotensiune arterială, tahicardie, edem al limbii, edem al faringelui, bronhospasm și afecțiuni pulmonare obstructive. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot fi letale.
În raportările de după punerea pe piață a fost observată hipersensibilitate la sugammadex precum și la complexul sugammadex-rocuronium.

Complicații ale căilor respiratorii legate de anestezie
Complicațiile căilor respiratorii legate de anestezie includ obstrucția sondei endotraheale, tuse, obstrucție ușoară, reacție de excitare în timpul intervenției chirurgicale, tuse în timpul procedurii anestezice sau a intervenției chirurgicale, sau respirație spontană a pacientului, legată de procedura anestezică.

Complicaţii anestezice
Complicaţiile anestezice, care indică recuperarea funcţiei neuromusculare, includ mişcarea unui membru sau a întregului corp sau tusea în timpul procedurii anestezice sau a intervenţiei chirurgicale, grimase şi colabarea sondei endotraheale. Vezi pct. 4.4 „Anestezia superficială".

Complicații procedurale
Complicațiile procedurale includ tusea, tahicardia, bradicardia, mișcări și creștere a frecvenței cardiace.

Bradicardie accentuată
După punerea pe piață, au fost observate la câteva minute după administrarea de sugammadex, cazuri izolate de bradicardie accentuată și bradicardie cu stop cardiac (vezi pct. 4.4).

Recurenţa blocului neuromuscular
În studiile clinice cu subiecți cărora li s-a administrat rocuronium sau vecuronium, unde sugammadex a fost utilizat în doza recomandată pentru blocul neuromuscular profund (N = 2 022), a fost observată o incidență de 0,20% pentru recurența blocului neuromuscular bazată pe monitorizarea neuromusculară sau dovezi clinice (vezi pct. 4.4).

Informaţii cu privire la voluntarii sănătoşi
Un studiu clinic randomizat, dublu-orb a examinat incidența reacțiilor de hipersensibilitate la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat doze placebo până la de 3 ori (N = 76), sugammadex 4 mg/kg (N = 151) sau sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Cazurile de hipersensibilitate suspectată au fost analizate de către un comitet de evaluare „în orb". Incidența hipersensibilității analizate a fost de 1,3% la voluntarii din grupul placebo, respectiv 6,6% și 9,5% în grupurile sugammadex 4 mg/kg și sugammadex 16 mg/kg. Nu au fost raportate cazuri de anafilaxie după administrarea de placebo sau sugammadex 4 mg/kg. A fost analizat un singur caz de anafilaxie apărută după administrarea primei doze de sugammadex 16 mg/kg (incidență 0,7%). Nu au existat dovezi de frecvență crescută sau severitate a hipersensibilității în cazul administrării de doze repetate de sugammadex. Într-un studiu anterior cu design similar, au fost analizate trei cazuri de anafilaxie, toate după administrare de sugammadex 16 mg/kg (incidență 2,0%).
În baza de date cu informații cumulate din studii clinice de fază 1, reacțiile adverse considerate frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) sau foarte frecvente (≥ 1/10) sunt mult mai frecvente în grupul subiecților tratați cu sugammadex decât în grupul subiecților tratați cu placebo, și includ disgeuzie (10,1%), cefalee (6,7%), greață (5,6%), urticarie (1,7%), prurit (1,7%), amețeli (1,6%), vărsături (1,2%) și dureri abdominale (1,0%).

Informaţii suplimentare pentru grupe speciale de pacienţi

Pacienţii cu afecţiuni pulmonare
În datele după punerea pe piață și într-un studiu clinic dedicat care a inclus pacienţi cu antecedente de complicaţii pulmonare, a fost raportată apariţia bronhospasmului ca eveniment advers posibil legat de sugammadex. Ca şi în cazul tuturor pacienţilor cu antecedente de complicaţii pulmonare, medicul trebuie să fie conştient de posibila apariţie a bronhospasmului.

Populaţia pediatrică
În cadrul studiilor efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de la naștere până la 17 ani, profilul de siguranță al sugammadex (în doze de până la 4 mg/kg) a fost, în general, similar cu profilul observat la adulți.

Pacienți cu obezitate morbidă
Într-un studiu clinic dedicat efectuat la pacienți cu obezitate morbidă, profilul de siguranță a fost, în general, similar cu profilul observat în studiile cumulate de Fază 1 până la 3 la pacienți adulți (vezi Tabelul 2).

Pacienți cu afecțiune sistemică gravă
Într-un studiu efectuat la pacienți care au fost evaluați ca aparținând Clasei 3 sau 4, conform Societăţii Americane a Anesteziştilor (ASA) (pacienţi cu afecţiune sistemică gravă sau pacienți cu afecțiune sistemică gravă care prezintă potenţial letal constant), profilul reacțiilor adverse la acești pacienți cu Clasa 3 și 4 conform ASA a fost, în general, similar celui observat la pacienți adulți în cadrul studiilor cumulate de Fază 1 până la 3 (vezi Tabelul 2), vezi pct. 5.1.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice a fost raportat 1 caz de supradozaj accidental cu 40 mg/kg, fără reacţii adverse semnificative. Într-un studiu de toleranţă la om, sugammadex a fost administrat în doze de până la 96 mg/kg. Nu au fost raportate reacţii adverse legate de doză şi nici reacţii adverse severe. Sugammadex poate fi înlăturat folosind hemodializa cu un filtru cu flux ridicat, dar nu cu un filtru cu flux scăzut. Pe baza studiilor clinice, concentraţiile de sugammadex din plasmă sunt reduse cu până la 70% după o sesiune de dializă de 3 până la 6 ore.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: toate celelalte medicamente, antidoturi, codul ATC: V03AB35

Mecanism de acţiune
Sugammadex este o ciclodextrină gamma modificată, fiind un agent de fixare selectivă a miorelaxantului. Acesta formează în plasmă un complex cu blocantele neuromusculare rocuronium sau vecuronium, reducând astfel cantitatea de blocant neuromuscular disponibil pentru legarea de receptorii nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare. Aceasta duce la reversia din blocul neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium.

Efecte farmacodinamice
Sugammadex a fost administrat în doze variind între 0,5 mg/kg şi 16 mg/kg în studiile doză-răspuns asupra blocadei induse de rocuronium (0,6, 0,9, 1,0 şi 1,2 mg/kg bromură de rocuronium cu şi fără doze de întreţinere) şi de vecuronium (0,1 mg/kg bromură de vecuronium cu şi fără doze de întreţinere) în diferite momente/la diferite profunzimi ale blocadei. În aceste studii a fost observată o relaţie clară doză-răspuns.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Sugammadex se poate administra în mai multe momente după administrarea de bromură de rocuronium sau vecuronium:

Reversia de rutină – blocul neuromuscular profund
Într-un studiu pivot, pacienţii au fost desemnaţi aleator în grupul tratat cu rocuronium sau cu vecuronium. După administrarea ultimei doze de rocuronium sau de vecuronium, la 1-2 CPT, s-au administrat în mod randomizat 4 mg/kg sugammadex sau 70 µg/kg neostigmină. Intervalul de timp dintre începerea administrării sugammadex sau neostigminei până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 a fost:

Tabelul 3: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex sau neostigmină în blocul neuromuscular profund (1-2 CPT) după rocuronium sau vecuronium până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9

Blocantul neuromuscular	**Schema de tratament**	
	Sugammadex (4 mg/kg)	**Neostigmină (70 µg/kg)**
Rocuronium		
N	37	37
Mediana (minute)	2,7	49,0
Limite	1,2-16,1	13,3-145,7
Vecuronium		
N	47	36
Mediana (minute)	3,3	49,9
Limite	1,4-68,4	46,0-312,7

Reversia de rutină – blocul neuromuscular moderat
Într-un alt studiu pivot, pacienţii au fost desemnaţi aleator în grupul tratat cu rocuronium sau cu vecuronium. După administrarea ultimei doze de rocuronium sau de vecuronium, la reapariţia T_2, s-au

administrat în mod randomizat 2 mg/kg sugammadex sau 50 µg/kg neostigmină. Intervalul de timp de la începerea administrării de sugammadex sau neostigmină până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 a fost:

Tabelul 4: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex sau neostigmină după reapariţia T_2 după rocuronium sau vecuronium până la revenirea raportului T_4/T_1 la 0,9

Blocant neuromuscular	**Schema de tratament**	
	Sugammadex (2 mg/kg)	**Neostigmină (50 µg/kg)**
Rocuronium N Mediana (minute) Limite	 48 1,4 0,9-5,4	 48 17,6 3,7-106,9
Vecuronium N Mediana (minute) Limite	 48 2,1 1,2-64,2	 45 18,9 2,9-76,2

Reversia prin sugammadex din blocul neuromuscular indus de rocuronium a fost comparată cu reversia prin neostigmină din blocul neuromuscular indus de cis-atracurium. La reapariţia T_2, a fost administrată o doză de 2 mg/kg sugammadex sau 50 µg/kg neostigmină. Sugammadex a fost asociat cu o reversie mai rapidă a blocului neuromuscular indus de rocuronium, comparativ cu reversia prin neostigmină din blocul neuromuscular indus de cis-atracurium:

Tabelul 5: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex sau neostigmină după reapariţia T_2 după rocuronium sau cis-atracurium până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9

Blocantul neuromuscular	**Schema de tratament**	
	Rocuronium şi sugammadex (2 mg/kg)	**Cis-atracurium şi neostigmină (50 µg/kg)**
N Mediana (minute) Limite	34 1,9 0,7-6,4	39 7,2 4,2-28,2

Pentru reversia imediată
Intervalul de timp până la reversia din blocul neuromuscular indus de succinilcolină (1 mg/kg) a fost comparat cu reversia indusă de sugammadex (16 mg/kg, după 3 minute) din blocul neuromuscular indus de rocuronium (1,2 mg/kg).

Tabelul 6: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de rocuronium şi sugammadex sau succinilcolină până la revenirea T_1 10%

Blocantul neuromuscular	**Schema de tratament**	
	Rocuronium şi sugammadex (16 mg/kg)	**Succinilcolină (1 mg/kg)**
N Mediana (minute) Limite	55 4,2 3,5-7,7	55 7,1 3,7-10,5

Într-o analiză cumulativă au fost raportate următoarele intervale de timp de recuperare pentru sugammadex în doză de 16 mg/kg după administrarea de 1,2 mg/kg bromură de rocuronium:

Tabelul 7: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex la 3 minute după administrarea de rocuronium până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9, 0,8 sau 0,7

	T_4/T_1 la 0,9	**T_4/T_1 la 0,8**	**T_4/T_1 la 0,7**

N	65	65	65
Mediana (minute)	1,5	1,3	1,1
Limite	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficienţa renală
Două studii deschise au comparat eficacitatea şi siguranţa sugammadex la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale cu sau fără insuficienţă renală severă. Într-un studiu, sugammadex a fost administrat după blocul neuromuscular indus de rocuronium la 1-2 CPT (4 mg/kg; N = 68); în celălalt studiu, sugammadex a fost administrat, la reapariţia T_2 (2 mg/kg; N = 30). Recuperarea din bloc a fost modest mai lungă la pacienţii cu insuficienţă renală severă comparativ cu pacienţii fără insuficienţă renală. În aceste studii nu a fost raportat bloc neuromuscular rezidual sau recurenţa blocului neuromuscular la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Pacienți cu obezitate morbidă
Un studiu efectuat la 188 pacienți, care au fost diagnosticați cu obezitate morbidă, a investigat timpul de recuperare din blocul neuromuscular moderat sau profund indus de rocuronium sau vecuronium. Pacienților li s-a administrat sugammadex în doze de 2 mg/kg sau 4 mg/kg, după caz, pentru nivelul blocului neuromuscular, dozele fiind administrate în mod aleatoriu, în regim dublu-orb, în funcție de greutatea corporală efectivă sau greutatea corporală ideală. Cumulat pentru blocul neuromuscular profund și agentul de blocare neuromuscular timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 (raportul TOF-*train-of-four*) la o valoare ≥ 0,9 la pacienții cărora li s-au administrat doze în funcție de greutatea corporală efectivă (1,8 minute) a fost semnificativ mai rapid (p < 0,0001) comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat doze în funcție de greutatea corporală ideală (3,3 minute).

Populaţia pediatrică
Vârsta de 2 până la < 17 ani:
Un studiu clinic efectuat la 288 pacienți cu vârsta de 2 până la < 17 ani a investigat siguranța și eficacitatea administrării sugammadex comparativ cu neostigmină ca agent de reversie pentru blocul neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium.
Recuperarea de la un bloc moderat la un raport TOF de ≥ 0,9 a fost semnificativ mai rapidă în grupul cu administrare de sugammadex în doze de 2 mg/kg comparativ cu grupul cu administrare de neostigmină (medie geometrică de 1,6 minute pentru sugammadex în doze de 2 mg/kg și 7,5 minute pentru neostigmină, raportul mediilor geometrice 0,22, IÎ 95% (0,16; 0,32), (p < 0,0001)). Administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg a realizat reversia din blocul neuromuscular profund cu o medie geometrică de 2,0 minute, similar rezultatelor observate la adulți. Aceste efecte au fost consistente pentru toate cohortele de vârstă studiate (2 până la < 6 ani; 6 până la < 12 ani; 12 până la < 17 ani) și atât pentru rocuronium, cât și pentru vecuronium. Vezi pct. 4.2.

Vârsta de la naștere până la < 2 ani:
Un studiu clinic efectuat la 145 pacienți cu vârsta de la naștere până la < 2 ani a investigat siguranța și eficacitatea administrării sugammadex, comparativ cu neostigmină, ca medicament de reversie pentru blocul neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium. Timpul până la recuperarea neuromusculară din blocul moderat a fost semnificativ mai rapid (p=0,0002) la participanții cărora li s-a administrat sugammadex în doze de 2 mg/kg, comparativ cu administrarea de neostigmină (mediană de 1,4 minute pentru sugammadex în doze de 2 mg/kg și 4,4 minute pentru neostigmină; risc relativ=2,40, IÎ 95%: 1,37-4,18). Administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg a realizat o recuperare neuromusculară rapidă din blocul profund, cu o mediană de 1,1 minute. Aceste efecte au fost similare pentru toate cohortele de vârstă studiate (de la naștere până la 27 zile; 28 zile până la < 3 luni; 3 luni până la < 6 luni și 6 luni până la < 2 ani). Vezi pct. 4.2.

Pacienți cu afecțiune sistemică gravă
Un studiu efectuat la 331 pacienți, care au fost evaluați ca aparținând Clasei 3 sau 4 conform ASA, a investigat incidența aritmiilor induse de tratament (bradicardie sinusală, tahicardie sinusală sau alte aritmii cardiace) după administrarea sugammadex.
La pacienții cărora li s-a administrat sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg sau 16 mg/kg), incidența aritmiilor induse de tratament a fost, în general, similară celei din cazul administrării de neostigmină (50 µg/kg până la doza maximă de 5 mg) + glicopirolat (10 µg/kg până la doza maximă de 1 mg).

Profilul reacțiilor adverse la pacienții cu Clasa 3 și 4 conform ASA a fost, în general, similar celui observat la pacienții adulți în cadrul studiilor cumulate de Fază 1 până la 3; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei. Vezi pct. 4.8.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai sugammadex au fost calculaţi din suma totală a concentraţiilor de sugammadex nelegate şi a celor legate în complex. Se presupune că parametrii farmacocinetici, cum sunt clearance-ul şi volumul de distribuţie, sunt aceiaşi pentru fracţiunile de sugammadex nelegate şi pentru cele legate în complex la subiecţii anesteziaţi.

Distribuţie
Volumul de distribuţie observat la starea de echilibru pentru sugammadex este de 11 până la 14 litri la pacienţi adulţi cu funcţie renală normală (bazat pe analizele farmacocinetice convenţionale non-compartimentale). Nici sugammadex, nici complexul sugammadex şi rocuronium nu se leagă de proteinele plasmatice sau de eritrocite, după cum a fost demonstrat *in vitro* utilizând plasmă umană şi sânge integral provenite de la subiecţi de sex masculin. Sugammadex arată o cinetică liniară între limitele de doză de 1 până la 16 mg/kg, la administrarea în bolus intravenos.

Metabolizare
Studiile non-clinice şi clinice nu au evidenţiat prezenţa metaboliţilor sugammadex iar calea de eliminare a fost reprezentată numai de excreţia renală a medicamentului nemodificat.

Eliminare
La pacienţii adulţi anesteziaţi, cu funcţie renală normală timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al sugammadex este de aproximativ 2 ore şi clearance-ul plasmatic estimat este de aproximativ 88 ml/min. Un studiu de echilibru al masei a demonstrat că > 90% din doză a fost excretată în decurs de 24 ore. 96% din doză a fost excretată urinar, dintre care cel puţin 95% a fost reprezentată de sugammadex sub formă nemodificată. Mai puţin de 0,02% din doză a fost excretată prin materiile fecale sau prin aerul expirat. Administrarea sugammadex la voluntari sănătoşi a dus la creşterea eliminării renale a rocuronium în complex.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa renală şi vârsta
Într-un studiu farmacocinetic comparând pacienţi cu insuficienţă renală severă cu pacienţi cu funcţie renală normală, concentraţiile plasmatice ale sugammadex au fost similare în prima oră după administrarea dozei şi ulterior, concentraţiile plasmatice au scăzut mai repede în grupul de control. Expunerea totală la sugammadex a fost prelungită, conducând la o expunere de 17 ori mai mare la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Concentraţii scăzute de sugammadex sunt detectabile timp de cel puţin 48 ore după administrarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă.
Într-un al doilea studiu care a comparat subiecți cu insuficiență renală moderată sau severă cu subiecți cu funcție renală normală, clearance-ul sugammadex a scăzut progresiv și $t_{1/2}$ a fost prelungit progresiv cu scăderea funcției renale. Expunerea a fost de 2 ori și respectiv de 5 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată, și respectiv severă. La subiecții cu insuficiență renală severă, concentrațiile de sugammadex nu au mai fost detectabile după 7 zile de la administrarea dozei.

Tabelul 8: Un rezumat al parametrilor farmacocinetici ai sugammadex clasificați în funcție de vârstă și funcția renală

Caracteristicile pacientului selectat		**Media parametrilor FC previzibili (CV*%)**		
Date demografice Vârstă Greutate corporală	Funcţie renală Clearance de creatinină (ml/min)	Clearance (ml/min)	Volum de distribuţie la starea de echilibru (l)	Timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare (ore)

Adult	Normală		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 ani 75 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	50 30 10	48 (28) 29 (28) 8,9 (27)	15 15 16	4,1 (25) 7,0 (26) 23 (27)
Vârstnic	Normală		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 ani 75 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	50 30 10	48 (27) 29 (26) 8,9 (28)	15 15 16	4,1 (25) 6,9 (25) 23 (27)
Adolescent	Normală		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 ani 56 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	48 29 9,5	41 (28) 25 (28) 7,4 (28)	11 12 12	3,8 (25) 6,3 (25) 22 (28)
Copilărie mijlocie	Normală		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 ani 28 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	30 18 6,0	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4,0 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Copilărie timpurie	Normală		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 ani 15 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	18 11 3,7	11 (28) 6,1 (27) 1,6 (27)	3,5 3,6 3,7	4,2 (25) 7,6 (27) 28 (27)
Copil mic	Normală		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 ani 11 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	14 8,4 2,8	7,6 (28) 4,2 (28) 1,1 (27)	2,5 2,6 2,6	4,4 (26) 7,9 (28) 29 (27)
Sugar	Normală		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 luni 7,9 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	11 6,4 2,1	5,4 (27) 2,9 (26) 0,76 (28)	1,9 1,9 1,9	4,6 (26) 8,3 (26) 32 (27)
Nou-născut	Normală		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 zile 3,8 kg	Insuficiență	Ușoară Moderată Severă	6,4 3,9 1,3	5,7 (26) 3,1 (27) 0,77 (27)	1,1 1,1 1,1	2,7 (23) 4,8 (26) 18 (26)

*CV= coeficient de variaţie

Sexul
Nu au fost observate diferenţe legate de sex.

Rasa
Într-un studiu care a inclus subiecţi sănătoşi japonezi şi caucazieni nu au fost observate diferenţe relevante ale parametrilor farmacocinetici. Date limitate nu indică diferenţe în parametrii farmacocinetici la persoanele de rasă neagră sau afro-americană.

Greutatea corporală
Analiza de farmacocinetică populaţională a pacienţilor adulţi şi vârstnici nu a indicat nicio relaţie relevantă clinic a clearance-ului şi volumului de distribuţie cu greutatea corporală.

Obezitate
Într-un studiu clinic care a inclus pacienți cu obezitate morbidă, dozele de sugammadex 2 mg/kg și 4 mg/kg au fost administrate în funcție de greutatea corporală efectivă (N = 76) sau greutatea corporală ideală (N = 74). Expunerea la sugammadex a crescut într-o manieră liniară dependentă de doză, după administrarea în funcție de greutatea efectivă sau de greutatea ideală. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în parametrii farmacocinetici între pacienții cu obezitate morbidă și populația generală.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere, toleranţa locală sau compatibilitatea cu sângele.

Sugammadex este rapid eliminat la speciile din studiile non-clinice, cu toate că sugammadex rezidual a fost observat la nivelul oaselor și dinților șobolanilor tineri. Studiile non-clinice la adulţii tineri şi maturi de şobolan au demonstrat că sugammadex nu are o influenţă negativă asupra culorii dinților și calității oaselor, structurii oaselor sau metabolismului osos. Sugammadex nu are efect asupra refacerii fracturilor și remodelării oaselor.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la pct. 6.6.
A fost raportată incompatibilitate fizică cu verapamil, ondansetron şi ranitidină.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea flaconului și diluare, stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 48 de ore la 25 °C și 2-8 °C.
Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu pot depăși 24 de ore la temperatură de 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A se ţine flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

2 ml sau 5 ml de soluție în flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, cu sigiliu din aluminiu cu capac detașabil din plastic (*flip-off*).
Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimile de ambalaj: 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Pentru o singură administrare. A se arunca orice soluție neutilizată.

Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate doar soluții limpezi fără particule vizibile.

Acest medicament se poate injecta în linia venoasă a unei perfuzii cu următoarele soluții:
- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%)
- soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 25 mg/ml (5%)
- soluţie Ringer
- soluţie Ringer lactat
- glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Linia venoasă trebuie spălată în mod corespunzător (de exemplu cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) între administrarea sugammadex şi alte medicamente.

Utilizare la populația pediatrică
La pacienţii pediatrici, Sugammadex Kalceks se poate dilua utilizând soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până la o concentraţie de 10 mg/ml (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

15157/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări – octombrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026