

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bridion 100 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje sugammadexum natricum odpovídající sugammadexum 100 mg.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum natricum odpovídající sugammadexum 200 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum natricum odpovídající sugammadexum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje až 9,7 mg sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

pH roztoku je 7–8 a osmolalita 300–500 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zrušení neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem u dospělých.

Pro pediatrickou populaci: u pediatrických pacientů od narození do 17 let je sugammadex doporučen pouze pro běžné zrušení blokády vyvolané rokuroniem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Sugammadex má být podáván pouze anesteziologem nebo pod jeho dohledem. Doporučuje se použití vhodné monitorovací techniky ke sledování zotavení z neuromuskulární blokády (viz bod 4.4).

Doporučená dávka sugammadexu závisí na stupni neuromuskulární blokády, která má být zrušena.

Doporučená dávka nezávisí na způsobu vedení anestezie.

Sugammadex lze používat ke zrušení různých stupňů neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem:

Dospělí

Běžné zrušení:

Doporučená dávka sugammadexu po blokádě vyvolané podáním rokuronie nebo vekuronie je 4 mg/kg, jestliže je při monitorování hloubky nervosvalové blokády v režimu PTC (post-tetanic counts) dosaženo 1–2 svalových záškubů. Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 3 minut (viz bod 5.1).

Sugammadex v dávce 2 mg/kg se doporučuje, pokud se při spontánním odeznění nervosvalové blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem objeví alespoň záškub T_2 . Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 2 minut (viz bod 5.1).

Použití doporučeného dávkování k běžnému zrušení vyústí v o něco rychlejší medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 u rokuronia ve srovnání s vekuroniem vyvolanou neuromuskulární bloádou (viz bod 5.1).

Okamžité zrušení bloády navozené rokuroniem:

Je-li klinicky nutné okamžité zrušení nervosvalové bloády po podání rokuronia, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg 3 minuty po dávce bolusu bromidu rokuronia v dávce 1,2 mg/kg, je možné očekávat medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 asi 1,5 minuty (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádná data doporučující použití sugammadexu pro okamžité zrušení bloády vyvolané vekuroniem.

Opětovné podání sugammadexu:

Ve výjimečných případech znovuobjevení se neuromuskulární bloády po operaci (viz bod 4.4) po iniciálním podání sugammadexu v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg je doporučeno podání opakované dávky 4 mg/kg. Po druhé dávce sugammadexu se má pacient přísně monitorovat, aby byl zajištěn setrvalý návrat neuromuskulární funkce.

Opětovné podání rokuronia nebo vekuronia po sugammadexu:

Pro čekací dobu po opětovné podání rokuronia nebo vekuronia po sugammadexem zrušené bloádě viz bod 4.4.

Dodatečné informace pro zvláštní populace

Porucha funkce ledvin:

Podání sugammadexu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů vyžadujících dialýzu (clearance kreatininu < 30 ml/min)) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Klinické studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin neposkytují dostatečné informace o bezpečnosti, které by podporovaly použití sugammadexu u těchto pacientů (viz také bod 5.1).

Pro mírnou a středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 a < 80 ml/min): doporučené dávky jsou stejné jako pro dospělé bez poruchy funkce ledvin.

Starší pacienti:

Při podání sugammadexu po bloádě navozené rokuroniem v době objevení se T_2 byl medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 u dospělých (18–64 let) 2,2 minuty, u starších dospělých (65–74 let) 2,6 minuty a u velmi starých dospělých (75 let a více) 3,6 minuty. Přestože doba obnovení u starších pacientů má pomalejší tendenci, doporučuje se stejná dávka jako pro dospělé (viz bod 4.4).

Obézní pacienti:

U obézních pacientů, včetně morbidně obézních pacientů (index tělesné hmotnosti ≥ 40 kg/m²) má být dávka sugammadexu založena na aktuální tělesné hmotnosti. Doporučená dávka má být stejná jako pro dospělé.

Porucha funkce jater:

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny klinické studie. Je třeba dbát opatrnosti, pokud se zvažuje použití sugammadexu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo v případech, kdy je porucha funkce jater doprovázena koagulopatií (viz bod 4.4).

Pro mírnou až středně těžkou poruchu funkce jater: jelikož se sugammadex vylučuje hlavně ledvinami, nejsou potřeba žádné úpravy dávkování.

Pediatrická populace (od narození do 17 let)

Aby se zvýšila přesnost dávkování u pediatrické populace, může být přípravek Bridion 100 mg/ml naředěn na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.6).

Běžné zrušení:

Dávka 4 mg/kg sugammadexu je doporučena pro zrušení blokády navozené rokuroniem, pokud zotavení dosáhlo alespoň 1–2 svalových záškubů.

Dávka 2 mg/kg je doporučena pro zrušení blokády navozené rokuroniem v době objevení se T₂ (viz bod 5.1).

Okamžité zrušení:

Okamžité zrušení u pediatrické populace nebylo zkoumáno.

Způsob podání

Sugammadex se má podávat intravenózně v jednorázové bolusové dávce. Dávka by se měla podávat rychle, během 10 sekund do existujícího intravenózního setu (viz bod 6.6). V klinických studiích se sugammadex podával pouze jako jednorázový bolus.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako po jakékoli jiné anestezii s neuromuskulární blokádou se doporučuje monitorovat pacienta v období bezprostředně následujícím po operaci kvůli nežádoucím příhodám včetně znovuoobjevení se neuromuskulární blokády.

Monitorování dýchacích funkcí během zotavení:

Dokud není po zrušení neuromuskulární blokády obnoveno adekvátní spontánní dýchání, je u pacientů nutná ventilační podpora. I když je zotavení z neuromuskulární blokády kompletní, mohou jiné léky použité v peri- nebo postoperačním období utlumit dýchání, a proto by stále mohla být potřebná ventilační podpora.

Pokud se po extubaci znovuoobjeví neuromuskulární blokáda, měla by následovat přiměřená ventilace.

Znovuoobjevení se neuromuskulární blokády:

V klinických studiích se subjekty, jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, bylo po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorováno s incidencí 0,20 % znovuoobjevení se neuromuskulární blokády, a to na základě monitorace neuromuskulární blokády nebo klinických projevů. Použití nižších než doporučených dávek může vést ke zvýšenému riziku znovuoobjevení se neuromuskulární blokády po jejím počátečním zrušení a nedoporučuje se (viz bod 4.2 a bod 4.8).

Vliv na hemostázu:

Ve studii s dobrovolníky s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu průměrnému prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) o 17 %, resp. 22 % a mezinárodního normalizovaného poměru pro protrombinový čas [PT(INR)] o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce (≤ 30 minut). Na základě klinického souboru dat (N=3 519) a specifické studie s 1 184 pacienty s prodělanou zlomeninou kyčle/operací s náhradou velkých kloubů neměl samotný sugammadex v dávce 4 mg/kg nebo v kombinaci s antikoagulancii žádný klinicky relevantní účinek na incidenci peri- a pooperačních krvácivých komplikací.

V *in vitro* experimentech byla zaznamenána farmakodynamická interakce (prodloužení aPTT a PT) s antagonisty vitamínu K, nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem. U pacientů, kteří profylakticky dostávají antikoagulancia rutinně po operaci, není tato farmakodynamická interakce klinicky relevantní. Je třeba dbát opatrnosti, pokud zvažujeme použití sugammadexu u pacientů léčených antikoagulancii pro preexistující nebo současné onemocnění.

Zvýšené riziko krvácení nemůže být vyloučeno u pacientů:

- s dědičnou nedostatečností srážecího faktoru závislého na vitamínu K;
- s preexistujícími koagulopatiemi;
- léčených kumarinovými deriváty a při INR nad 3,5;
- užívajících antikoagulanty, kteří dostávají sugammadex v dávce 16 mg/kg.

Pokud je z lékařského hlediska nutné podat těmto pacientům sugammadex, musí anesteziolog rozhodnout, jestli užitek převyší možné riziko krvácivých komplikací a musí vzít v úvahu krvácivé epizody v anamnéze a druh plánované operace. Jestliže je těmto pacientům podáván sugammadex, doporučuje se monitorovat parametry hemostázy a koagulace.

Čekací doba pro opětovné podání neuromuskulárních blokátorů po předchozím zrušení sugammadexem:

Tabulka 1: Opětovné podání rokuronia a vekuronium po běžném zrušení blokady (až do dávky sugammadexu 4 mg/kg)

Minimální čekací doba	Neuromuskulární blokátor a podaná dávka
5 minut	rokuronium v dávce 1,2 mg/kg
4 hodiny	rokuronium v dávce 0,6 mg/kg nebo vekuronium v dávce 0,1 mg/kg

Nástup neuromuskulární blokady může být prodloužen až o přibližně 4 minuty a trvání neuromuskulární blokady může být zkráceno na přibližně 15 minut po opětovném podání dávky rokuronia 1,2 mg/kg během 30 minut po podání sugammadexu.

Na základě FK modelování má být doporučená čekací doba u pacientů s mírnou nebo střední poruchou funkce ledvin po běžném zrušení blokady sugammadexem 24 hodin pro opětovné použití dávky rokuronia 0,6 mg/kg nebo vekuronium 0,1 mg/kg. Je-li požadována kratší čekací doba, dávka rokuronia pro novou neuromuskulární blokádu by měla být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuronia nebo vekuronium po okamžitém zrušení blokady (sugammadex v dávce 16 mg/kg): Ve velmi vzácných případech, kdy je toto požadováno, je navržena čekací doba 24 hodin.

Jestliže je neuromuskulární blokáda požadována před uplynutím doporučené čekací doby, mají být použity **nesteroidní neuromuskulární blokátory**. Nástup depolarizujících neuromuskulárních blokátorů může být pomalejší, než je očekáváno, protože značná část postsynaptických nikotinových receptorů může být stále obsazena neuromuskulárním blokátorem.

Porucha funkce ledvin:

Použití sugammadexu není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně těch, kteří potřebují dialýzu (viz bod 5.1).

Mělká anestezie:

Pokud byla neuromuskulární blokáda v klinických studiích záměrně zrušena v průběhu anestezie, příležitostně byly zaznamenány známky mělké anestezie (pohyby, kašel, grimasy a přísátí tracheální kanyly).

Pokud je neuromuskulární blokáda zrušena, zatímco anestezie pokračuje, mají být dle klinické potřeby podány další dávky anestetika a/nebo opiátů.

Závažná bradykardie:

Ve vzácných případech byla během minut po podání sugammadexu pro zrušení neuromuskulární blokady pozorována závažná bradykardie. Vzácně může bradykardie vést k srdeční zástavě (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli hemodynamickým změnám během a po zrušení neuromuskulární blokady. Léčba pomocí anticholinergních látek, jako je atropin, má být podána, pokud se objeví klinicky významná bradykardie.

Porucha funkce jater:

Sugammadex se nemetabolizuje ani není vylučován játry; proto nebyly provedeny konkrétní studie u pacientů s jaterní poruchou. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater se mají léčit s velkou opatrností. V případě, že je porucha funkce jater doprovázena koagulopatií viz informace o vlivu na hemostázu.

Použití na jednotkách intenzivní péče (JIP):

Sugammadex nebyl hodnocen u pacientů, kterým bylo rokuronium nebo vekuronium podáno v podmínkách JIP.

Použití pro zrušení blokády navozené jinými neuromuskulárními blokátory, než je rokuronium/vecuronium:

Sugammadex se nemá používat ke zrušení blokády vyvolané **nesteroidními** neuromuskulárními blokátory, jako jsou přípravky obsahující sukcinylocholin nebo benzyliisocholin.

Sugammadex se nemá používat ke zrušení blokády vyvolané **steroidními** neuromuskulárními blokátory, jinými než rokuronium nebo vekuronium, protože pro tyto případy nejsou údaje o účinnosti a bezpečnosti. Jsou k dispozici limitované údaje o zrušení blokády vyvolané pankuroniem, ale v této situaci se nedoporučuje používat sugammadex.

Opožděné zotavení:

Delší doba zotavení může být spojena s některými stavy vyvolávajícími prodloužený cirkulační čas, jako je kardiovaskulární onemocnění, vyšší věk (viz bod 4.2 pro čas nezbytný k zotavení u starších pacientů) nebo edematózní stav (např. těžká porucha funkce jater).

Lékové hypersenzitivní reakce:

Kliničtí lékaři mají být připraveni na možnost vzniku lékových hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktických reakcí) a přijmout nezbytná opatření (viz bod 4.8).

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje až 9,7 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace uvedené v tomto bodě jsou založeny na vazebné afinitě mezi sugammadexem a jinými léčivými přípravky, neklinických experimentech, klinických studiích a simulaci využívající model, který bere v úvahu farmakodynamický účinek neuromuskulárně blokujících agens a farmakokinetickou interakci mezi neuromuskulárně blokujícími agens a sugammadexem. Na základě těchto údajů se neočekávají žádné klinicky významné farmakodynamické interakce s jinými léčivými přípravky, s výjimkou následujících:

U toremifenu a kyseliny fusidové nelze vyloučit interakce z vytěsnění (nejsou předpokládány žádné klinicky relevantní interakce ze zachycení).

U hormonálních antikoncepcí nelze vyloučit klinicky relevantní interakce ze zachycení (nejsou předpokládány interakce z vytěsnění).

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost sugammadexu (vytěsnění):

Po podání určitých léků po sugammadexu může být teoreticky rokuronium nebo vekuronium ze sugammadexu vytěsněno. Jako výsledek může být pozorováno znovuoobjevení se neuromuskulární blokády. V této situaci musí být pacient ventilován. Podání léků způsobujících vytěsnění by se v případě infuze mělo zastavit. Po parenterálním podání jiného léčivého přípravku během 7,5 hodin po podání sugammadexu se mají v případech, kdy lze předpokládat potenciální interakci z vytěsnění, u pacientů pečlivě monitorovat známky znovuoobjevení se neuromuskulární blokády (přibližně do 15 minut).

Toremifen:

Při podání toremifenu, který má relativně vysokou vazebnou afinitu k sugammadexu a který se může vyskytnout v relativně vysoké plazmatické koncentraci, se může objevit vytěsnění vekuronie nebo

rokuronium z vazby na sugammadex. Kliničtí lékaři si musí být vědomi, že obnova poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 by mohla být proto opožděna u pacientů, kterým byl toremifen podán v den operace.

Intravenózní podání kyseliny fusidové:

Podání kyseliny fusidové v předoperační fázi může způsobit zpoždění zotavení poměru T_4/T_1 o na hodnotu 0,9. V pooperační fázi se neočekává znovuobjevení se neuromuskulární blokády, protože infuze kyseliny fusidové trvá několik hodin a hladiny v krvi se kumulují během 2–3 dnů. Pro instrukce ohledně znovupodání sugammadexu, viz bod 4.2.

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost jiných léčivých přípravků (interakce zachycení):

Po podání sugammadexu mohou být určité léky méně účinné kvůli nižší (volné) koncentraci v plazmě. Jestliže je taková situace pozorována, je klinickému lékaři doporučeno uvážit opětovné podání léku, podání terapeuticky ekvivalentního léku (přednostně z jiné chemické skupiny) a/nebo nefarmakologické intervence, jak je vhodné.

Hormonální kontraceptiva:

Odhaduje se, že interakce mezi dávkou sugammadexu 4 mg/kg a progesteronem vede k podobnému snížení gestagenní expozice (34 % AUC), jako pokud se denní dávka perorálního kontraceptiva užije o 12 hodin později, což by mohlo vést ke snížení účinnosti. U estrogenů se předpokládá menší vliv. Proto je podání bolusové dávky sugammadexu považováno za ekvivalentní jedné vynechané dávce **perorálního** steroidního kontraceptiva (buď kombinovaného nebo pouze progesteronového). Pokud je sugammadex podáván ve stejný den jako perorální kontracepce, postupuje se dle doporučení při vynechání dávky v příbalové informaci perorálního kontraceptiva. V případě **neperorální** hormonální kontracepce musí pacientka v příštích 7 dnech použít přídatnou nehormonální kontracepční metodu a řídit se radou v příbalové informaci léčivého přípravku.

Interakce v důsledku přetrvávajícího účinku rokuronia nebo vekuronium:

Jsou-li v pooperačním období použity léky, které zesilují neuromuskulární blokádu, je nutné věnovat zvláštní pozornost možnosti znovuobjevení se neuromuskulární blokády. Viz seznam specifických léčivých přípravků, které zesilují neuromuskulární blokádu, uvedený v příbalových informacích rokuronia nebo vekuronium. Pokud je pozorováno opětovné objevení se neuromuskulární blokády, pacient může vyžadovat mechanickou ventilaci a opakované podání sugammadexu (viz bod 4.2).

Interference s laboratorními testy:

Obecně sugammadex neinterferuje s laboratorními testy, s možnou výjimkou sérové hladiny progesteronu. Interference s tímto testem je pozorována u plazmatických koncentrací sugammadexu 100 mikrogramů/ml (maximální plazmatická hladina po bolusové injekci 8 mg/kg).

Ve studii dobrovolníků s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu prodloužení aPTT o 17 %, resp. 22 % a PT (INR) o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce (≤ 30 minut). V *in vitro* experimentech byla zaznamenána farmakodynamická interakce (prodloužení aPTT a PT) s antagonisty vitamínu K, nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. Výše uvedené interakce u dospělých a varování v bodě 4.4 se mají vzít v úvahu také u pediatrické populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro sugammadex nejsou k dispozici žádné klinické údaje vzhledem k těhotenství.

Studie prováděné na zvířatech neukazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo poporodní vývoj.

Sugammadex se má podávat těhotným ženám s opatrností.

Kojení

Není známo, zda se sugammadex vylučuje do lidského mateřského mléka. Klinické studie na zvířatech ukázaly, že je sugammadex vylučován do mléka. Perorální absorpce cyklodextrinů je celkově nízká a neočekává se žádný vliv na kojené dítě po podání jednotlivé dávky kojící ženě. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se podání sugammadexu, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Účinky sugammadexu na lidskou fertilitu nebyly hodnoceny. Studie hodnotící fertilitu provedené na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, zda má Bridion vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bridion se podává spolu s neuromuskulárními blokátory a anestetiky u pacientů podstupujících chirurgický zákrok. Proto je obtížné stanovit kauzalitu nežádoucích účinků.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u chirurgických pacientů byly kašel, komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii, komplikace anestezie, hypotenze v souvislosti s výkonem a procedurální komplikace (časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost sugammadexu byla hodnocena u 3 519 jednotlivých subjektů na základě údajů z bezpečnostní databáze sdružených studií fáze I–III. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v placebem kontrolovaných studiích, v nichž byla subjektům podána anestezie a/nebo neuromuskulární blokátor (1 078 subjektům byl podán sugammadex, 544 placebo):

[Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$)]

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky (preferované termíny)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Lékové hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii Komplikace anestezie (viz bod 4.4) Hypotenze v souvislosti s výkonem Procedurální komplikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lékové hypersenzitivní reakce:

U některých pacientů a dobrovolníků se vyskytly lékové hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (pro informace o dobrovolnících, viz níže uvedené Informace o zdravých dobrovolnících). V klinických studiích chirurgických pacientů byly tyto reakce hlášeny méně často a u hlášení po uvedení na trh je četnost neznámá.

Tyto reakce kolísaly od izolovaných kožních reakcí k závažným systémovým reakcím (např. anafylaxe, anafylaktický šok) a objevovaly se u pacientů bez předchozí expozice sugammadexu. Příznaky spojené s těmito reakcemi mohou zahrnovat: zrudnutí, kopřivku, erytematózní exantém, (závažnou) hypotenzi, tachykardii, otok jazyka, otok hltanu, bronchospasmus a plicní obstrukční příhody. Závažné hypersenzitivní reakce mohou být fatální. Po uvedení na trh byla pozorována hypersenzitivita jak na sugammadex, tak i na komplex sugammadexu s rokuroniem.

Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii:

Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii zahrnovaly záškuby jako reakci na zavádění endotracheální trubice, kašel, mírné záškuby, excitaci během výkonu, kašel během zavádění anestezie nebo během výkonu, nebo nástup spontánního dýchání související se zavedením anestezie.

Komplikace anestezie:

Komplikace anestezie svědčící pro obnovu neuromuskulární funkce, včetně pohybu končetiny nebo těla nebo kašel v průběhu anestezie či operace, grimasy nebo přisávání k endotracheální trubici. Viz bod 4.4 mělká anestezie.

Procedurální komplikace:

Procedurální komplikace zahrnovaly kašel, tachykardii, bradykardii, pohyb a zvýšení tepu.

Závažná bradykardie:

Po uvedení přípravku na trh byly během minut po podání sugammadexu pozorovány izolované případy závažné bradykardie a bradykardie se srdeční zástavou (viz bod 4.4).

Znovuobjevení neuromuskulární blokády:

V klinických studiích se subjekty (N=2 022), jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, bylo po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorováno s incidencí 0,20 % znovuoobjevení se neuromuskulární blokády, a to na základě monitorace neuromuskulární blokády nebo klinických projevů (viz bod 4.4).

Informace o zdravých dobrovolnících:

V randomizované, dvojitě zaslepené studii byla zkoumána incidence lékových hypersenzitivních reakcí u zdravých dobrovolníků po podání až 3 dávek placeba (N=76), sugammadexu v dávce 4 mg/kg (N=151) nebo sugammadexu v dávce 16 mg/kg (N=148). Hlášení podezření na hypersenzitivitu byla posuzována zaslepenou komisí. Incidence komisi potvrzené hypersenzitivity byla 1,3 % ve skupině dostávající placebo, 6,6 % ve skupině se sugammadexem v dávce 4 mg/kg a 9,5 % ve skupině se sugammadexem v dávce 16 mg/kg. Po podání placeba nebo sugammadexu v dávce 4 mg/kg nebyly hlášeny případy anafylaxe. Po podání první dávky sugammadexu v množství 16 mg/kg se vyskytl jeden potvrzený případ anafylaxe (incidence 0,7 %). Nebylo prokázáno zvýšení četnosti nebo závažnosti případů hypersenzitivity při opakovaném podávání sugammadexu.

V předchozí studii s podobným uspořádáním se vyskytly tři potvrzené případy anafylaxe, všechny tři po podání sugammadexu v dávce 16 mg/kg (incidence 2,0 %).

Podle databáze údajů sloučených z klinických studií fáze I zahrnují nežádoucí účinky považované za časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo velmi časté ($\geq 1/10$) a vyskytující se s vyšší četností u subjektů, jimž byl podán sugammadex, než u subjektů s placebem dysgeuzii (10,1 %), bolest hlavy (6,7 %), nauzeu (5,6 %), urtikarii (1,7 %), pruritus (1,7 %), závrať (1,6 %), zvracení (1,2 %) a bolest břicha (1,0 %).

Dodatečné informace o zvláštních populacích

Pacienti s plicním onemocněním:

Z údajů po uvedení přípravku na trh a z jedné klinické studie zaměřené na pacienty s anamnézou plicních komplikací byl hlášený bronchospasmus označen jako nežádoucí účinek s možnou spojitostí s podáním přípravku. Jako u všech pacientů s anamnézou plicních komplikací by si měl být klinik vědom možnosti objevení bronchospasmu.

Pediatrická populace

Ve studiích u pediatrických pacientů od narození do 17 let byl bezpečnostní profil sugammadexu (až do dávky 4 mg/kg) obecně podobný profilu pozorovanému u dospělých.

Morbidně obézní pacienti

V jedné klinické studii věnované morbidně obézním pacientům byl bezpečnostní profil většinou podobný profilu u dospělých pacientů ze sdružených studií fáze I-III (viz tabulka 2).

Pacienti s těžkým systémovým onemocněním

Ve studii s pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists) zařazeni do skupiny 3 nebo 4 (pacienti s těžkým systémovým onemocněním nebo pacienti s těžkým systémovým onemocněním, které je trvale ohrožuje na životě), byl profil nežádoucích účinků u těchto pacientů s klasifikací ASA skupiny 3 a 4 obecně podobný jako u dospělých pacientů ve sdružených studiích fáze 1 až 3 (viz tabulka 2), viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl hlášen 1 případ náhodného předávkování 40 mg/kg bez signifikantních nežádoucích účinků. Ve studii tolerance u lidí byl sugammadex podáván v dávkách až do 96 mg/kg. Nebyly hlášeny žádné na dávce závislé ani závažné nežádoucí účinky.

Sugammadex může být odstraněn za použití hemodialýzy s vysokým filtračním průtokem, ale ne s nízkým filtračním průtokem. Na základě klinických studií jsou koncentrace sugammadexu v plazmě sníženy až o 70 % po 3 až 6 hodinách dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky, antidota, ATC kód: V03AB35

Mechanismus účinku:

Sugammadex je modifikovaný gama-cykloextrin, což je látka selektivně vázající relaxancia. Vytváří komplex s neuromuskulárně blokujícími látkami rokuroniem nebo vekuroniem v plazmě, a tím redukuje množství neuromuskulárně blokující látky dostupné pro vazbu na nikotinové receptory v neuromuskulárním spojení. Výsledkem toho je zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem.

Farmakodynamické účinky:

Sugammadex se podával v dávkách od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg v dávkovacích studiích s rokuroniem navozenou bloádou (bromid rokuronia v dávkách 0,6; 0,9; 1,0 a 1,2 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) a s vekuroniem navozenou bloádou (bromid vekuronia v dávkách 0,1 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) v rozličném časovém bodě/hloubce bloády. V těchto studiích byl jasně pozorován vztah mezi dávkou a odpovědí na tuto dávku.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Sugammadex se může podávat v několika časových bodech po podání bromidu rokuronia nebo vekuronia:

Běžné zrušení – hluboká neuromuskulární blokáda:

Pacienti byli v pilotní studii náhodně rozděleni do skupiny s rokuroniem nebo vekuroniem. Po poslední dávce rokuronia nebo vekuronia, při PTC 1 - 2, byl podán sugammadex v dávce 4 mg/kg nebo neostigmin v dávce 70 µg/kg v randomizovaném režimu. Doba od začátku podání sugammadexu nebo neostigminu k zotavení na hodnotu T_4/T_1 0,9 byla:

Tabulka 3: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při hluboké neuromuskulární blokádě (PTC 1 - 2) po rokuroniu nebo vekuroniu, k zotavení na T_4/T_1 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 µg/kg)
Rokuronium		
N	37	37
Medián (minuty)	2,7	49,0
Rozmezí	1,2–16,1	13,3–145,7
Vekuronium		
N	47	36
Medián (minuty)	3,3	49,9
Rozmezí	1,4–68,4	46,0–312,7

Běžné zrušení – střední neuromuskulární blokáda:

V jiné pilotní studii byli pacienti náhodně rozděleni do skupin s rokuroniem nebo vekuroniem. Po poslední dávce rokuronia nebo vekuronia, při znovuoobjevení T_2 , byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmin v dávce 50 µg/kg v randomizovaném režimu. Doba od začátku podání sugammadexu nebo neostigminu k zotavení na T_4/T_1 0,9 byla:

Tabulka 4: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu po rokuroniu nebo vekuroniu při znovuoobjevení se T_2 k obnově na T_4/T_1 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmin (50 µg/kg)
Rokuronium		
N	48	48
Medián (minuty)	1,4	17,6
Rozmezí	0,9–5,4	3,7–106,9
Vekuronium		
N	48	45
Medián (minuty)	2,1	18,9
Rozmezí	1,2–64,2	2,9–76,2

Sugammadexem navozené zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem bylo srovnáváno se zrušením neuromuskulární blokády vyvolané cis-atrakuriem pomocí neostigminu. Při znovuoobjevení se T_2 byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmin v dávce 50 µg/kg. Sugammadex vedl k rychlejšímu zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem ve srovnání se zrušením neuromuskulární blokády vyvolané cis-atrakuriem pomocí neostigminu:

Tabulka 5: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při znovuoobjevení se T_2 po rokuroniu nebo cis-atrakuriu k obnově T_4/T_1 na hodnotu 0,9

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Rokuronium a sugammadex (2 mg/kg)	Cis-atrakurium a neostigmin (50 µg/kg)
N	34	39
Medián (minuty)	1,9	7,2
Rozmezí	0,7–6,4	4,2–28,2

Pro okamžité zrušení:

Doba obnovy z neuromuskulární blokády indukované sukcinylcholinem (1 mg/kg) byla porovnána se sugammadexem (16 mg/kg, o 3 minuty později) navozenou obnovou z rokuroniem vyvolané blokády (1,2 mg/kg).

Tabulka 6: Čas (minuty) od podání rokuronie a sugammadexu nebo sukcinylcholinu k obnově T₁ 10 %

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Rokuronium a sugammadex (16 mg/kg)	Sukcinylcholin (1 mg/kg)
N	34	39
Medián (minuty)	1,9	7,2
Rozmezí	3,5–7,7	3,7–10,5

Ve shromážděných analýzách byl hlášen následující čas obnovy pro 16 mg/kg sugammadexu po 1,2 mg/kg bromidu rokuronie:

Tabulka 7: Doba (v minutách) od podání sugammadexu ve 3. minutě po podání rokuronie k obnově poměru T₄/T₁ na hodnoty 0,9; 0,8 nebo 0,7

	T ₄ /T ₁ 0,9	T ₄ /T ₁ 0,8	T ₄ /T ₁ 0,7
N	65	65	65
Medián (minuty)	1,5	1,3	1,1
Rozmezí	0,5–14,3	0,5–6,2	0,5–3,3

Porucha funkce ledvin:

Dvě otevřené klinické studie srovnávaly účinnost a bezpečnost sugammadexu u chirurgických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a bez ní. V jedné studii byl sugammadex podáván po blokáde indukované rokuroniem při 1–2 PTC (4 mg/kg; N=68); v druhé studii byl sugammadex podáván při znovuoobjevení se T₂ (2 mg/kg; N=30). Zotavení z blokády bylo mírně prodlouženo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou ledvin nebyly v těchto studiích hlášeny případy reziduální neuromuskulární blokády nebo rekurentní neuromuskulární blokády.

Morbidně obézní pacienti:

Studie se 188 pacienty, u nichž byla diagnostikována morbidní obezita, zkoumala dobu do zotavení ze střední nebo hluboké neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Pacienti dostávali sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg podle úrovně blokády, dávkovaný randomizovaným, dvojitě zaslepeným způsobem buď podle aktuální tělesné hmotnosti nebo ideální tělesné hmotnosti. Sdružená analýza napříč hloubkou blokády a neuromuskulárními blokátory ukázala, že medián doby do obnovení TOF (train-of-four) poměru $\geq 0,9$ u pacientů s dávkováním podle aktuální tělesné hmotnosti (1,8 minuty) byla statisticky signifikantně kratší ($p < 0,0001$) než u pacientů s dávkováním podle ideální tělesné hmotnosti (3,3 minuty).

Pediatrická populace:

Od 2 do < 17 let:

Studie s 288 pacienty ve věku od 2 do < 17 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu vs neostigminu jako léku pro zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Zotavení ze střední blokády do obnovení TOF poměru $\geq 0,9$ bylo významně rychlejší ve skupině se sugammadexem v dávce 2 mg/kg ve srovnání se skupinou s neostigminem (geometrický průměr 1,6 minuty pro sugammadex v dávce 2 mg/kg a 7,5 minuty pro neostigmin, poměr geometrických průměrů 0,22; 95 % CI (0,16; 0,32), ($p < 0,0001$)). Sugammadex v dávce 4 mg/kg dosáhl zrušení hluboké blokády s geometrickým průměrem 2,0 minuty, což je podobné výsledkům pozorovaným u dospělých. Tyto účinky byly konzistentní pro všechny studované věkové kohorty (2 až < 6; 6 až < 12; 12 až < 17 let) a pro rokuronium i vekuronium. Viz bod 4.2.

Od narození do < 2 let:

Studie se 145 pacienty ve věku od narození do < 2 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu vs. neostigminu jako léku ke zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Doba do neuromuskulárního zotavení ze středního stupně blokády byla významně kratší ($p=0,0002$) u účastníků, kterým byl podáván sugammadex v dávce 2 mg/kg ve srovnání s neostigminem (medián 1,4 minuty pro sugammadex v dávce 2 mg/kg a 4,4 minuty pro neostigmin; poměr rizik=2,40; 95% CI: 1,37; 4,18). Sugammadex v dávce 4 mg/kg dosáhl rychlého neuromuskulárního zotavení z hluboké blokády s mediánem 1,1 minuty. Tyto účinky byly konzistentní pro všechny studované věkové kohorty (od narození do 27 dnů; od 28 dnů do < 3 měsíců; od 3 měsíců do < 6 měsíců a od 6 měsíců do < 2 let). Viz bod 4.2.

Pacienti s těžkým systémovým onemocněním:

Studie s 331 pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA zařazeni do skupiny 3 nebo 4, zkoumala incidenci arytmií (sinusová bradykardie, sinusová tachykardie nebo jiné srdeční arytmie) vznikajících při léčbě po podání sugammadexu.

U pacientů dostávajících sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg, nebo 16 mg/kg) byla incidence arytmií vznikajících při léčbě obecně podobná jako při podávání neostigminu (50 µg/kg až do maximální dávky 5 mg) + glykopyrronia (10 µg/kg až do maximální dávky 1 mg). Profil nežádoucích účinků u pacientů s klasifikací ASA skupiny 3 a 4 byl obecně podobný jako u dospělých pacientů ve sdružených studiích fáze 1 až 3, proto není nutná úprava dávkování. Viz bod 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry sugammadexu byly vypočítány z celkového součtu koncentrací sugammadexu komplexně vázaného i nevázaného. Předpokládá se, že farmakokinetické parametry, jako je clearance a distribuční objem, jsou u anestezovaných subjektů u komplexně vázaného i nevázaného sugammadexu stejné.

Distribuce:

Pozorovaný distribuční objem sugammadexu v ustáleném stavu je u dospělých pacientů s normální renální funkcí přibližně 11 až 14 litrů (na základě konvenční nekompartimentové farmakokinetické analýzy). Sugammadex, ani komplex sugammadexu a rokuronia se neváže na plazmatické bílkoviny nebo erytrocyty, jak bylo prokázáno *in vitro* při použití v mužské plazmě a v plné krvi. Při podání ve formě i.v. bolusu vykazuje sugammadex v dávkovacím rozmezí od 1 do 16 mg/kg lineární kinetiku.

Metabolismus:

V preklinických a klinických studiích nebyly zaznamenány žádné metabolity sugammadexu a jako cesta vylučování byla pozorována pouze exkrece nezměněného přípravku ledvinami.

Eliminace:

U dospělých pacientů v anestezii s normální renální funkcí je poločas eliminace ($t_{1/2}$) sugammadexu přibližně 2 hodiny a odhadovaná plazmatická clearance je zhruba 88 ml/min. Hmotová bilanční studie ukázala, že > 90 % dávky bylo vyloučeno za 24 hodin. 96 % dávky bylo vyloučeno močí, z čehož nejméně 95 % může být přisuzováno nezměněnému sugammadexu. Vylučování stolicí nebo vydechovaným vzduchem bylo menší než 0,02 % dávky. Podání sugammadexu zdravým dobrovolníkům mělo za následek zvýšení renální eliminace rokuronia v komplexu.

Zvláštní populace:

Porucha funkce ledvin a věk:

Ve farmakokinetické studii srovnávající pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální renální funkcí byly hladiny sugammadexu v plazmě podobné během první hodiny po podání a poté se hladina rychleji snižovala u kontrolní skupiny. Celková expozice sugammadexu byla prodloužena, což vedlo k 17krát vyšší expozici u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Nízké koncentrace sugammadexu jsou u pacientů se závažnou renální insuficiencí detekovatelné ještě alespoň 48 hodin po podání dávky.

V druhé studii porovnávající subjekty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se subjekty s normální funkcí ledvin se s klesající mírou funkce ledvin clearance sugammadexu významně snížila a $t_{1/2}$ byl významně prodloužen. Expozice byla u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin dvakrát vyšší a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin pětkrát vyšší. Koncentrace sugammadexu u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebyla 7 dní po podání dávky detekovatelná.

Tabulka 8: Souhrn farmakokinetických parametrů sugammadexu uváděných podle věku a renální funkce je uveden níže:

Vybrané charakteristiky pacientů				Průměrné předpokládané FK parametry (CV*%)		
Demografie Věk Tělesná hmotnost	Renální funkce Clearance kreatininu (ml/min)			Clearance (ml/min)	Distribuční objem v ustáleném stavu (l)	Eliminační poločas (hod)
Dospělí	Normální		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 let 75 kg	Porucha	Lehká	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Středně těžká	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Těžká	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Starší osoby	Normální		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 let 75 kg	Porucha	Lehká	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Středně těžká	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Těžká	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Dospívající	Normální		95	71 (27)	10	2,0(23)
15 let 56 kg	Porucha	Lehká	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Středně těžká	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Těžká	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Děti mladšího školního věku	Normální		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 let 28 kg	Porucha	Lehká	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Středně těžká	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Těžká	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Děti předškolního věku	Normální		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 roku 15 kg	Porucha	Lehká	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Středně těžká	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Těžká	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Batole	Normální		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 roku 11 kg	Porucha	Lehká	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Středně těžká	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Těžká	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Kojenec	Normální		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 měsíců 7,9 kg	Porucha	Lehká	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Středně těžká	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Těžká	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Novorozenec	Normální		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dní 3,8 kg	Porucha	Lehká	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Středně těžká	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Těžká	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV = variační koeficient

Pohlaví:

Nebyly pozorovány rozdíly mezi pohlavími.

Rasa:

Ve studiích zdravých Japonců a bělochů nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech. Omezené údaje nesvědčí pro rozdíly ve farmakokinetických parametrech u Afroameričanů.

Tělesná hmotnost:

Analýza populační farmakokinetiky u dospělých a starších pacientů neukázala klinicky významný vztah clearance a distribučního objemu s tělesnou hmotností.

Obezita:

V jedné klinické studii s morbidně obézními pacienty byl podáván sugammadex v dávce 2 mg/kg a 4 mg/kg podle aktuální tělesné hmotnosti (n=76) nebo ideální tělesné hmotnosti (n=74). Expozice sugammadexu se zvýšila lineárně v závislosti na dávce po podání dávky podle aktuální tělesné hmotnosti nebo ideální tělesné hmotnosti. Mezi morbidně obézními pacienty a běžnou populací nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity opakované dávky, genotoxického potenciálu a reprodukční toxicity a studiích místní tolerance nebo kompatibility s krví nevykazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Sugammadex je z organismu zvířat rychle odstraňován, ale byl zaznamenán reziduální sugammadex v kostech a zubech mláďat potkanů. Preklinické studie u mladých dospělých a dospělých potkanů ukazují, že sugammadex nemá negativní vliv na barvu zubů nebo kvalitu, strukturu nebo metabolismus kostí. Sugammadex nemá vliv na hojení zlomenin a přestavbu kostí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková 3,7% (k úpravě pH) a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Fyzikální inkompatibilita byla pozorována s verapamilem, ondansetronem a ranitidinem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření a naředění byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Nemí-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml nebo 5 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla typu I, uzavřené chlorobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým pletlem a odtrhovacím uzávěrem.

Balení: 10 injekčních lahviček obsahujících 2 ml nebo 10 injekčních lahviček obsahujících 5 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Bridion se může injikovat intravenózním setem s kontinuální infuzí následujícími intravenózními roztoky: chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%), glukózou 50 mg/ml (5%), chloridem sodným 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózou 25 mg/ml (2,5%), roztokem Ringer-laktátu, Ringerovým roztokem, glukózou 50 mg/ml (5%) v chloridu sodném 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní linka se má mezi podáním Bridionu a jiných léčivých přípravků dostatečně propláchnout (např. 0,9% roztokem chloridu sodného).

Použití u pediatrické populace

Pro pediatrické pacienty se může přípravek Bridion ředit chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%) na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/466/001
EU/1/08/466/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. července 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 21. června 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
Nizozemsko

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější papírová krabička, balení injekčních lahviček 10 x 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bridion 100 mg/ml injekční roztok
sugammadexum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje sugammadexum 100 mg (jako sugammadexum natricum).
Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum 500 mg (jako sugammadexum natricum).
500 mg/5 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina chlorovodíková 3,7% a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci.
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
10 injekčních lahviček
500 mg/5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření a naředění přípravek uchovávejte při teplotě 2 °C – 8 °C a použijte ho během 24 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Jakýkoliv nepoužitý roztok znehodnot'ete.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/466/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na injekční lahvičce, 10 x 5 ml lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Bridion 100 mg/ml injekce
sugammadexum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější papírová krabička, balení injekčních lahviček 10 x 2 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bridion 100 mg/ml injekční roztok
sugammadexum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje sugammadexum 100 mg (jako sugammadexum natricum).
Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum 200 mg (jako sugammadexum natricum).
200 mg/2 ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina chlorovodíková 3,7% a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci.
Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
10 injekčních lahviček
200 mg/2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
K jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření a naředění přípravek uchovávejte při teplotě 2 °C – 8°C a použijte ho během 24 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Jakýkoliv nepoužitý roztok znehodnot'ete.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/466/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek na injekční lahvičce, 10 x 2 ml lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Bridion 100 mg/ml injekce
sugammadexum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Bridion 100 mg/ml injekční roztok sugammadexum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého anesteziologa nebo lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému anesteziologovi nebo jinému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Bridion a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Bridion podán
3. Jak je přípravek Bridion podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bridion uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Bridion a k čemu se používá

Co je přípravek Bridion

Bridion obsahuje léčivou látku sugammadex. Bridion je považován za *látku selektivně vázající myorelaxancia*, protože je účinný pouze s určitými myorelaxancii, a to s rokuronium-bromidem a vekuronium-bromidem.

K čemu se Bridion používá

Při některých operacích musí být Vaše svaly zcela relaxovány (uvolněny). Je to jednodušší pro chirurga, který provádí operaci. Proto obvyklá anestezie, kterou dostáváte, zahrnuje léčivé přípravky, které relaxují Vaše svaly. Tyto přípravky se nazývají *myorelaxancia*, a je to například rokuronium-bromid a vekuronium-bromid. Protože tyto přípravky také relaxují dýchací svaly, potřebujete při dýchání pomoc (umělou ventilaci) během operace a po ní, až do doby, kdy zase můžete dýchat sami.

Bridion se používá, aby urychlil zotavení svalů po operaci, aby Vám bylo umožněno znovu co nejdříve samostatně dýchat. To se děje navázáním přípravku Bridion na rokuronium-bromid nebo vekuronium-bromid ve Vašem těle. Může být použit u dospělých, kdykoliv je použit rokuronium-bromid nebo vekuronium-bromid.

Může být použit u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a dospívajících (od narození do 17 let), když je použit rokuronium-bromid.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Bridion podán

Přípravek Bridion by Vám neměl být podán

- jestliže jste alergický(á) na sugammadex nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

→ Sdělte svému anesteziologovi, jestliže se Vás toto týká.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Bridion podán, se poradte se svým anesteziologem

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) onemocnění ledvin. Toto je důležité, neboť Bridion se z Vašeho těla vylučuje ledvinami.
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) onemocnění jater.
- jestliže trpíte zadržováním tekutin (otok).

- jestliže máte onemocnění, o kterých je známo, že zvyšují riziko krvácení (poruchy krevní srážlivosti) nebo užíváte antikoagulační léčbu.

Další léčivé přípravky a přípravek Bridion

→ Informujte svého anesteziologa o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Bridion může ovlivňovat jiné léky nebo tyto léky mohou ovlivňovat Bridion.

Některé léky mohou snižovat účinek přípravku Bridion

→ Je zvláště důležité, abyste informoval(a) Vašeho anesteziologa, pokud jste nedávno užíval(a):

- toremifen (používaný k léčbě rakoviny prsu).
- kyselinu fusidovou (antibiotikum).

Bridion může ovlivňovat hormonální antikoncepci

- Bridion může snižovat účinek hormonální antikoncepce - včetně pilulek, vaginálních kroužků, implantátů nebo hormonálních nitroděložních tělísek (IUD), protože snižuje množství hormonu progesteronu, které dostáváte. Při podání přípravku Bridion dojde ke stejnému snížení množství progesteronu, jako při vynechání 1 perorální antikoncepční pilulky.

→ Jestliže užíváte **pilulku** ve stejný den jako Bridion, postupujte podle pokynů při vynechání pilulky uvedené v příbalové informaci.

→ Jestliže používáte **jiný** druh hormonální antikoncepce (například vaginální kroužek, implantát nebo IUD), měla byste používat ještě jinou nehormonální antikoncepci (jako např. kondom) dalších 7 dní a řídit se radou uvedenou v příbalové informaci.

Účinek na krevní testy

Obecně Bridion neovlivňuje laboratorní testy. Přesto může ovlivnit krevní testy při stanovení hormonu progesteronu. Informujte svého lékaře, jestliže je třeba stanovit hladiny progesteronu ve stejný den, kdy Vám má být podán přípravek Bridion.

Těhotenství a kojení

→ Informujte svého anesteziologa, jestliže jste těhotná, nebo můžete být těhotná nebo jestli kojíte. Bridion Vám může být přesto podán, ale musíte to nejprve prodiskutovat.

Není známo, zda se sugammadex vylučuje do lidského mateřského mléka. Váš anesteziolog Vám pomůže rozhodnout, zda přerušit kojení nebo se zdržet podání sugammadexu, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Bridion pro ženu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda má přípravek Bridion vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Bridion obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 9,7 mg sodíku (hlavní složka stolní/kuchyňské soli) v jednom ml. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak je přípravek Bridion podáván

Přípravek Bridion Vám bude podáván Vaším anesteziologem nebo pod dohledem Vašeho anesteziologa.

Dávka

Váš anesteziolog určí dávku přípravku Bridion, kterou potřebujete, na základě:

- Vaší hmotnosti
- toho, kolik léčivého přípravku, který relaxuje Vaše svaly, u Vás ještě účinkuje

Obvyklá dávka je 2–4 mg/kg tělesné hmotnosti pro pacienty jakéhokoli věku. U dospělých může být použita dávka 16 mg/kg, pokud je potřeba rychlé zrušení svalové relaxace.

Jak je přípravek Bridion podáván

Bridion Vám bude podávat Váš anesteziolog. Podává se jako jednorázová injekce intravenózní linkou.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Bridion, než jste měl(a)

Protože Váš anesteziolog bude pečlivě monitorovat Váš stav, je nepravděpodobné, že dostanete příliš mnoho přípravku Bridion. Ale pokud se to přihodí, je nepravděpodobné, že by to vyvolalo nějaké problémy.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého anesteziologa nebo jiného lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Objeví-li se nežádoucí účinky ve chvíli, kdy jste v narkóze, budou podchyceny Vaším anesteziologem, který je bude léčit.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Kašel
- Potíže s dýchacími cestami, které mohou zahrnovat kašel nebo pohyby, jako byste se probouzel(a) nebo se nadechoval(a)
- Mělká anestezie – můžete začít přecházet z hlubokého spánku, a tudíž potřebovat více anestetik. To by mohlo způsobovat, že se na závěr operace budete hýbat nebo že budete kašlat
- Komplikace během zákroku, jako je změna tepu, kašel nebo pohyby
- Snížení krevního tlaku v důsledku chirurgického zákroku

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Zkrácený dech (dušnost) způsobený křečí svalů dýchacích cest (bronchospasmus) pozorovaný u pacientů s plicními potížemi v anamnéze.
- Alergické reakce (reakce přecitlivělosti na lék) – jako je vyrážka, zarudnutí kůže, otok jazyka a/nebo hrdla, dušnost, změny krevního tlaku nebo srdečního rytmu, které mají někdy za následek závažný pokles krevního tlaku. Těžké alergické reakce nebo reakce podobné alergickým mohou být život ohrožující. Alergické reakce byly častěji pozorovány u zdravých dobrovolníků při vědomí.
- Opětovné uvolnění svalů po operaci

Frekvence není známa

- Při podávání přípravku Bridion se může objevit závažné zpomalení srdce a zpomalení srdce vedoucí k srdeční zástavě.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému anesteziologovi nebo jinému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Bridion uchovávat

Uchovávání bude zajištěno zdravotnickým personálem.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření a naředění přípravek uchovávejte při teplotě 2 °C – 8 °C a použijte ho během 24 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Bridion obsahuje

- Léčivou látkou je sugammadexum.
1 ml injekčního roztoku obsahuje sugammadexum natrium odpovídající sugammadexum 100 mg.
Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum natrium odpovídající sugammadexum 200 mg.
Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje sugammadexum natrium odpovídající sugammadexum 500 mg.
- Dalšími složkami jsou voda pro injekci, kyselina chlorovodíková 3,7% a/nebo hydroxid sodný.

Jak přípravek Bridion vypadá a co obsahuje toto balení

Bridion je čirý a bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok.

Je vyráběn ve dvou velikostech balení, obsahujících buď 10 injekčních lahviček se 2 ml nebo 10 injekčních lahviček s 5 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: + 353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}><{měsíc RRRR}>.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobná informace o přípravku Bridion je uvedena v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Terapeutické indikace a dávkování

Zrušení neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem u dospělých.

Pro pediatrickou populaci: u pediatrických pacientů od narození do 17 let je sugammadex doporučen pouze pro běžné zrušení blokády vyvolané rokuroniem.

Sugammadex má být podáván pouze anesteziologem nebo pod jeho dohledem. Doporučuje se použití vhodné monitorovací techniky ke sledování zotavení z neuromuskulární blokády (viz SmPC, bod 4.4).

*Dospělí***Běžné zrušení:**

Doporučená dávka sugammadexu po bloádě vyvolané podáním rokuronie nebo vekuronie je 4 mg/kg, jestliže je při monitorování hloubky nervosvalové blokády v režimu PTC (post-tetanic counts) dosaženo 1–2 svalových záškubů. Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 3 minut (viz SmPC, bod 5.1).

Sugammadex v dávce 2 mg/kg se doporučuje, pokud se při spontánním odeznění nervosvalové blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem objeví alespoň záškub T_2 . Medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 je kolem 2 minut (viz SmPC, bod 5.1).

Použití doporučeného dávkování k běžnému zrušení vyústí v o něco rychlejší medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 u rokuronie ve srovnání s vekuroniem vyvolanou neuromuskulární bloádou (viz SmPC bod 5.1).

Okamžité zrušení blokády navozené rokuroniem:

Je-li klinicky nutné okamžité zrušení nervosvalové blokády po podání rokuronie, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg 3 minuty po dávce bolusu bromidu rokuronie v dávce 1,2 mg/kg, je možné očekávat medián doby do obnovení poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 asi 1,5 minuty (viz SmPC, bod 5.1).

Nejsou k dispozici žádná data doporučující použití sugammadexu pro okamžité zrušení blokády vyvolané vekuroniem.

Opětovné podání sugammadexu:

Ve výjimečných případech znovuobjevení se neuromuskulární blokády po operaci (viz SmPC, bod 4.4) po iniciálním podání sugammadexu v dávce 2 mg/kg nebo 4 mg/kg je doporučeno podání

opakované dávky 4 mg/kg. Po druhé dávce sugammadexu se má pacient přísně monitorovat, aby byl zajištěn setrvalý návrat neuromuskulární funkce.

Porucha funkce ledvin:

Podání sugammadexu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů vyžadujících dialýzu (clearance kreatininu < 30 ml/min)) se nedoporučuje (viz SmPC, bod 4.4).

Obézní pacienti:

U obézních pacientů, včetně morbidně obézních pacientů (index tělesné hmotnosti ≥ 40 kg/m²) má být dávka sugammadexu založena na aktuální tělesné hmotnosti. Doporučená dávka má být stejná jako pro dospělé.

Pediatrická populace (od narození do 17 let)

Aby se zvýšila přesnost dávkování u pediatrické populace, může být přípravek Bridion 100 mg/ml naředěn na koncentraci 10 mg/ml (viz SmPC, bod 6.6).

Běžné zrušení:

Dávka 4 mg/kg sugammadexu je doporučena pro zrušení blokády navozené rokuroniem, pokud zotavení dosáhlo alespoň 1–2 svalových záškubů.

Dávka 2 mg/kg je doporučena pro zrušení blokády navozené rokuroniem v době objevení se T₂ (viz SmPC, bod 5.1).

Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC v bodě 6.1.

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako po jakékoli jiné anestezii s neuromuskulární bloádou se doporučuje monitorovat pacienta v období bezprostředně následujícím po operaci kvůli nežádoucím příhodám včetně znovuoobjevení se neuromuskulární bloády.

Monitorování dýchacích funkcí během zotavení:

Dokud není po zrušení neuromuskulární bloády obnoveno adekvátní spontánní dýchání, je u pacientů nutná ventilační podpora. I když je zotavení z neuromuskulární bloády kompletní, mohou jiné léky použité v peri- nebo postoperačním období utlumit dýchání, a proto by stále mohla být potřebná ventilační podpora.

Pokud se po extubaci znovuoobjeví neuromuskulární bloáda, měla by následovat přiměřená ventilace.

Znovuoobjevení se neuromuskulární bloády:

V klinických studiích se subjekty, jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, bylo po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární bloády pozorováno s incidencí 0,20 % znovuoobjevení se neuromuskulární bloády, a to na základě monitorace neuromuskulární bloády nebo klinických projevů. Použití nižších než doporučených dávek může vést ke zvýšenému riziku znovuoobjevení se neuromuskulární bloády po jejím počátečním zrušení a nedoporučuje se (viz SmPC, bod 4.2 a bod 4.8).

Vliv na hemostázu:

Ve studiích s dobrovolníky s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu průměrnému prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) o 17 %, resp. 22 % a mezinárodního normalizovaného poměru pro protrombinový čas [PT(INR)] o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce (≤ 30 minut). Na základě klinického souboru dat (N=3 519) a specifické studie s 1 184 pacienty s prodělanou zlomeninou kyčle/operací s náhradou velkých kloubů neměl samotný sugammadex v dávce 4 mg/kg nebo v kombinaci s antikoagulancii žádný klinicky relevantní účinek na incidenci peri- a pooperačních krvácivých komplikací.

V *in vitro* experimentech byla zaznamenána farmakodynamická interakce (prodloužení aPTT a PT) s antagonisty vitamínu K, nefrakcionovaným heparinem, nízkomolekulárními heparinoidy, rivaroxabanem a dabigatranem. U pacientů, kteří profylakticky dostávají antikoagulační rutinně po operaci, není tato farmakodynamická interakce klinicky relevantní. Je třeba dbát opatrnosti, pokud zvažujeme použití sugammadexu u pacientů léčených antikoagulancii pro preexistující nebo současné onemocnění.

Zvýšené riziko krvácení nemůže být vyloučeno u pacientů:

- s dědičnou nedostatečností srážecího faktoru závislého na vitamínu K;
- s preexistujícími koagulopatiemi;
- léčených kumarinovými deriváty a při INR nad 3,5;
- užívajících antikoagulační, kteří dostávají sugammadex v dávce 16 mg/kg.

Pokud je z lékařského hlediska nutné podat těmto pacientům sugammadex, musí anesteziolog rozhodnout, jestli užitek převyší možné riziko krvácivých komplikací a musí vzít v úvahu krvácivé epizody v anamnéze a druh plánované operace. Jestliže je těmto pacientům podáván sugammadex, doporučuje se monitorovat parametry hemostázy a koagulace.

Čekací doba pro opětovné podání neuromuskulárních blokátorů po předchozím zrušení sugammadexem:

Tabulka 1: Opětovné podání rokuronia a vekuronium po běžném zrušení blokady (až do dávky sugammadexu 4 mg/kg)

Minimální čekací doba	Neuromuskulární blokátor a podaná dávka
5 minut	rocuronium v dávce 1,2 mg/kg
4 hodiny	rocuronium v dávce 0,6 mg/kg nebo vekuronium v dávce 0,1 mg/kg

Nástup neuromuskulární blokady může být prodloužen až o přibližně 4 minuty a trvání neuromuskulární blokady může být zkráceno na přibližně 15 minut po opětovném podání dávky rokuronia 1,2 mg/kg během 30 minut po podání sugammadexu.

Na základě FK modelování má být doporučená čekací doba u pacientů s mírnou nebo střední poruchou funkce ledvin po běžném zrušení blokady sugammadexem 24 hodin pro opětovné použití dávky rokuronia 0,6 mg/kg nebo vekuronium 0,1 mg/kg. Je-li požadována kratší čekací doba, dávka rokuronia pro novou neuromuskulární blokádu by měla být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuronia nebo vekuronium po okamžitém zrušení blokady (sugammadex v dávce 16 mg/kg): Ve velmi vzácných případech, kdy je toto požadováno, je navržena čekací doba 24 hodin.

Jestliže je neuromuskulární blokáda požadována před uplynutím doporučené čekací doby, mají být použity **nesteroidní neuromuskulární blokátory**. Nástup depolarizujících neuromuskulárních blokátorů může být pomalejší, než je očekáváno, protože značná část postsynaptických nikotinových receptorů může být stále obsazena neuromuskulárním blokátorem.

Porucha funkce ledvin:

Použití sugammadexu není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně těch, kteří potřebují dialýzu (viz SmPC, bod 5.1).

Mělká anestezie:

Pokud byla neuromuskulární blokáda v klinických studiích záměrně zrušena v průběhu anestezie, příležitostně byly zaznamenány známky mělké anestezie (pohyby, kašel, grimasy a přísátí tracheální kanyly).

Pokud je neuromuskulární blokáda zrušena, zatímco anestezie pokračuje, mají být dle klinické potřeby podány další dávky anestetika a/nebo opiátů.

Závažná bradykardie:

Ve vzácných případech byla během minut po podání sugammadexu pro zrušení neuromuskulární blokády pozorována závažná bradykardie. Vzácně může bradykardie vést k srdeční zástavě (viz SmPC, bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli hemodynamickým změnám během a po zrušení neuromuskulární blokády. Léčba pomocí anticholinergních látek, jako je atropin, má být podána, pokud se objeví klinicky významná bradykardie.

Porucha funkce jater:

Sugammadex se nemetabolizuje ani není vylučován játry; proto nebyly provedeny konkrétní studie u pacientů s jaterní poruchou. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater se mají léčit s velkou opatrností. V případě, že je porucha funkce jater doprovázena koagulopatií viz informace o vlivu na hemostázu.

Použití na jednotkách intenzivní péče (JIP):

Sugammadex nebyl hodnocen u pacientů, kterým bylo rokuronium nebo vekuronium podáno v podmínkách JIP.

Použití pro zrušení blokády navozené jinými neuromuskulárními blokátory, než je rokuronium/vecuronium:

Sugammadex se nemá používat ke zrušení blokády vyvolané **nesteroidními** neuromuskulárními blokátory, jako jsou přípravky obsahující sukcinylcholin nebo benzyliisocholin.

Sugammadex se nemá používat ke zrušení blokády vyvolané **steroidními** neuromuskulárními blokátory, jinými než rokuronium nebo vekuronium, protože pro tyto případy nejsou údaje o účinnosti a bezpečnosti. Jsou k dispozici limitované údaje o zrušení blokády vyvolané pankuroniem, ale v této situaci se nedoporučuje používat sugammadex.

Opožděné zotavení:

Delší doba zotavení může být spojena s některými stavy vyvolávajícími prodloužený cirkulační čas, jako je kardiovaskulární onemocnění, vyšší věk (viz SmPC, bod 4.2 pro čas nezbytný k zotavení u starších pacientů) nebo edematózní stav (např. těžká porucha funkce jater).

Lékové hypersenzitivní reakce:

Kliničtí lékaři mají být připraveni na možnost vzniku lékových hypersenzitivních reakcí (včetně anafylaktických reakcí) a přijmout nezbytná opatření (viz SmPC, bod 4.8).

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje až 9,7 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace uvedené v tomto bodě jsou založeny na vazebné afinitě mezi sugammadexem a jinými léčivými přípravky, neklinických experimentech, klinických studiích a simulaci využívající model, který bere v úvahu farmakodynamický účinek neuromuskulárně blokujících agens a farmakokinetickou interakci mezi neuromuskulárně blokujícími agens a sugammadexem. Na základě těchto údajů se neočekávají žádné klinicky významné farmakodynamické interakce s jinými léčivými přípravky, s výjimkou následujících:

U toremifenu a kyseliny fusidové nelze vyloučit interakce z vytěsnění (nejsou předpokládány žádné klinicky relevantní interakce ze zachycení).

U hormonálních antikoncepcí nelze vyloučit klinicky relevantní interakce ze zachycení (nejsou předpokládány interakce z vytěsnění).

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost sugammadexu (vytěsnění):

Po podání určitých léků po sugammadexu může být teoreticky rokuronium nebo vekuronium ze sugammadexu vytěsнено. Jako výsledek může být pozorováno znovuoobjevení se neuromuskulární blokády. V této situaci musí být pacient ventilován. Podání léků způsobujících vytěsnění by se v případě infuze mělo zastavit. Po parenterálním podání jiného léčivého přípravku během 7,5 hodin po podání sugammadexu se mají v případech, kdy lze předpokládat potenciální interakci z vytěsnění,

u pacientů pečlivě monitorovat známky znovuoobjevení se neuromuskulární blokády (přibližně do 15 minut).

Toremifen:

Při podání toremifenu, který má relativně vysokou vazebnou afinitu k sugammadexu a který se může vyskytnout v relativně vysoké plazmatické koncentraci, se může objevit vytěsnění vekuronie nebo rokuronia z vazby na sugammadex. Kliničtí lékaři si musí být vědomi, že obnova poměru T_4/T_1 na hodnotu 0,9 by mohla být proto opožděna u pacientů, kterým byl toremifen podán v den operace.

Intravenózní podání kyseliny fusidové:

Podání kyseliny fusidové v předoperační fázi může způsobit zpoždění zotavení poměru T_4/T_1 o na hodnotu 0,9. V pooperační fázi se neočekává znovuoobjevení se neuromuskulární blokády, protože infuze kyseliny fusidové trvá několik hodin a hladiny v krvi se kumulují během 2–3 dnů. Pro instrukce ohledně znovupodání sugammadexu viz SmPC, bod 4.2.

Interakce potenciálně ovlivňující účinnost jiných léčivých přípravků (interakce zachycení):

Po podání sugammadexu mohou být určité léky méně účinné kvůli nižší (volné) koncentraci v plazmě. Jestliže je taková situace pozorována, je klinickému lékaři doporučeno uvážit opětovné podání léku, podání terapeuticky ekvivalentního léku (přednostně z jiné chemické skupiny) a/nebo nefarmakologické intervence, jak je vhodné.

Hormonální kontraceptiva:

Odhaduje se, že interakce mezi dávkou sugammadexu 4 mg/kg a progesteronem vede k podobnému snížení gestagenní expozice (34 % AUC), jako pokud se denní dávka perorálního kontraceptiva užije o 12 hodin později, což by mohlo vést ke snížení účinnosti. U estrogenů se předpokládá menší vliv. Proto je podání bolusové dávky sugammadexu považováno za ekvivalentní jedné vynechané dávce **perorálního** steroidního kontraceptiva (buď kombinovaného nebo pouze progesteronového). Pokud je sugammadex podáván ve stejný den jako perorální kontracepce, postupuje se dle doporučení při vynechání dávky v příbalové informaci perorálního kontraceptiva. V případě **neperorální** hormonální kontracepce musí pacientka v příštích 7 dnech použít přídatnou nehormonální kontracepční metodu a řídit se radou v příbalové informaci léčivého přípravku.

Interakce v důsledku přetrvávajícího účinku rokuronia nebo vekuronie:

Jsou-li v pooperačním období použity léky, které zesilují neuromuskulární blokádu, je nutné věnovat zvláštní pozornost možnosti znovuoobjevení se neuromuskulární blokády. Viz seznam specifických léčivých přípravků, které zesilují neuromuskulární blokádu, uvedený v příbalových informacích rokuronia nebo vekuronie. Pokud je pozorováno opětovné objevení se neuromuskulární blokády, pacient může vyžadovat mechanickou ventilaci a opakované podání sugammadexu (viz SmPC, bod 4.2).

Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro sugammadex nejsou k dispozici žádné klinické údaje vzhledem k těhotenství.

Studie prováděné na zvířatech neukazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod nebo poporodní vývoj.

Sugammadex se má podávat těhotným ženám s opatrností.

Kojení

Není známo, zda se sugammadex vylučuje do lidského mateřského mléka. Klinické studie na zvířatech ukázaly, že je sugammadex vylučován do mléka. Perorální absorpce cyklodextrinů je celkově nízká a neočekává se žádný vliv na kojené dítě po podání jednotlivé dávky kojící ženě. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se podání sugammadexu, přičemž se posoudí přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu.

Fertilita

Účinky sugammadexu na lidskou fertilitu nebyly hodnoceny. Studie hodnotící fertilitu provedené na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky.

Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bridion se podává spolu s neuromuskulárními blokátory a anestetiky u pacientů podstupujících chirurgický zákrok. Proto je obtížné stanovit kauzalitu nežádoucích účinků.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u chirurgických pacientů byly kašel, komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii, komplikace anestezie, hypotenze v souvislosti s výkonem a procedurální komplikace (časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)).

Tabulka 2: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost sugammadexu byla hodnocena u 3 519 jednotlivých subjektů na základě údajů z bezpečnostní databáze sdružených studií fáze I–III. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v placebem kontrolovaných studiích, v nichž byla subjektům podána anestezie a/nebo neuromuskulární blokátor (1 078 subjektům byl podán sugammadex, 544 placebo):

[Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$)]

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky (preferované termíny)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Lékové hypersenzitivní reakce (viz SmPC, bod 4.4)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii Komplikace anestezie (viz SmPC, bod 4.4) Hypotenze v souvislosti s výkonem Procedurální komplikace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lékové hypersenzitivní reakce:

U některých pacientů a dobrovolníků se vyskytly lékové hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (pro informace o dobrovolnících, viz níže uvedené Informace o zdravých dobrovolnících). V klinických studiích chirurgických pacientů byly tyto reakce hlášeny méně často a u hlášení po uvedení na trh je četnost neznámá.

Tyto reakce kolísaly od izolovaných kožních reakcí k závažným systémovým reakcím (např. anafylaxe, anafylaktický šok) a objevovaly se u pacientů bez předchozí expozice sugammadexu. Příznaky spojené s těmito reakcemi mohou zahrnovat: zrudnutí, kopřivku, erytematózní exantém, (závažnou) hypotenzi, tachykardii, otok jazyka, otok hltanu, bronchospasmus a plicní obstrukční příhody. Vážné hypersenzitivní reakce mohou být fatální.

Po uvedení na trh byla pozorována hypersenzitivita jak na sugammadex, tak i na komplex sugamadexu s rokuroniem.

Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii:

Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii zahrnovaly záškuby jako reakci na zavádění endotracheální trubice, kašel, mírné záškuby, excitaci během výkonu, kašel během zavádění anestezie nebo během výkonu, nebo nástup spontánního dýchání související se zavedením anestezie.

Komplikace anestezie:

Komplikace anestezie svědčící pro obnovu neuromuskulární funkce, včetně pohybu končetiny nebo těla nebo kašel v průběhu anestezie či operace, grimasy nebo přisávání k endotracheální trubici. Viz SmPC, bod 4.4 mělká anestezie.

Procedurální komplikace:

Procedurální komplikace zahrnovaly kašel, tachykardii, bradykardii, pohyb a zvýšení tepu.

Závažná bradykardie:

Po uvedení přípravku na trh byly během minut po podání sugammadexu pozorovány izolované případy závažné bradykardie a bradykardie se srdeční zástavou (viz SmPC, bod 4.4).

Znovuobjevení neuromuskulární blokády:

V klinických studiích se subjekty (N=2 022), jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, bylo po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorováno s incidencí 0,20 % znovuoobjevení se neuromuskulární blokády, a to na základě monitorace neuromuskulární blokády nebo klinických projevů (viz SmPC bod 4.4).

Informace o zdravých dobrovolnících:

V randomizované, dvojitě zaslepené studii byla zkoumána incidence lékových hypersenzitivních reakcí u zdravých dobrovolníků po podání až 3 dávek placeba (N=76), sugammadexu v dávce 4 mg/kg (N=151) nebo sugammadexu v dávce 16 mg/kg (N=148). Hlášení podezření na hypersenzitivitu byla posuzována zaslepenou komisí. Incidence komisí potvrzené hypersenzitivity byla 1,3 % ve skupině dostávající placebo, 6,6 % ve skupině se sugammadexem v dávce 4 mg/kg a 9,5 % ve skupině se sugammadexem v dávce 16 mg/kg. Po podání placeba nebo sugammadexu v dávce 4 mg/kg nebyly hlášeny případy anafylaxe. Po podání první dávky sugammadexu v množství 16 mg/kg se vyskytl jeden potvrzený případ anafylaxe (incidence 0,7 %). Nebylo prokázáno zvýšení četnosti nebo závažnosti případů hypersenzitivity při opakovaném podávání sugammadexu.

V předchozí studii s podobným uspořádáním se vyskytly tři potvrzené případy anafylaxe, všechny tři po podání sugammadexu v dávce 16 mg/kg (incidence 2,0 %).

Podle databáze údajů sloučených z klinických studií fáze I zahrnují nežádoucí účinky považované za časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo velmi časté ($\geq 1/10$) a vyskytující se s vyšší četností u subjektů, jimž byl podán sugammadex, než u subjektů s placebem dysgeuzii (10,1 %), bolest hlavy (6,7 %), nauzeu (5,6 %), urtikarii (1,7 %), pruritus (1,7 %), závrať (1,6 %), zvracení (1,2 %) a bolest břicha (1,0 %).

Dodatečné informace o zvláštních populacích

Pacienti s plicním onemocněním:

Z údajů po uvedení přípravku na trh a z jedné klinické studie zaměřené na pacienty s anamnézou plicních komplikací byl hlášený bronchospasmus označen jako nežádoucí účinek s možnou spojitostí s podáním přípravku. Jako u všech pacientů s anamnézou plicních komplikací by si měl být klinik vědom možnosti objevení bronchospasmu.

Pediatrická populace

Ve studiích u pediatrických pacientů od narození do 17 let byl bezpečnostní profil sugammadexu (až do dávky 4 mg/kg) obecně podobný profilu pozorovanému u dospělých.

Morbidně obézní pacienti

V jedné klinické studii věnované morbidně obézním pacientům byl bezpečnostní profil většinou podobný profilu u dospělých pacientů ze sdružených studií fáze I-III (viz SmPC, tabulka 2).

Pacienti s těžkým systémovým onemocněním

Ve studii s pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA (American Society of Anesthesiologists) zařazeni do skupiny 3 nebo 4 (pacienti s těžkým systémovým onemocněním nebo pacienti s těžkým systémovým onemocněním, které je trvale ohrožuje na životě), byl profil nežádoucích účinků u těchto pacientů s klasifikací ASA skupiny 3 a 4 obecně podobný jako u dospělých pacientů ve sdružených studiích fáze 1 až 3 (viz tabulka 2). Viz SmPC, bod 5.1.

Předávkování

V klinických studiích byl hlášen 1 případ náhodného předávkování 40 mg/kg bez signifikantních nežádoucích účinků. Ve studii tolerance u lidí byl sugammadex podáván v dávkách až do 96 mg/kg. Nebyly hlášeny žádné na dávce závislé ani závažné nežádoucí účinky. Sugammadex může být odstraněn za použití hemodialýzy s vysokým filtračním průtokem, ale ne s nízkým filtračním průtokem. Na základě klinických studií jsou koncentrace sugammadexu v plazmě sníženy až o 70 % po 3 až 6 hodinách dialýzy.

Seznam pomocných látek

Kyselina chlorovodíková 3,7% (k úpravě pH) a/nebo hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření a naředění byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Neměly být použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz SmPC, bod 6.3.

Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Bridion se může injikovat intravenózním setem s kontinuální infuzí následujícími intravenózními roztoky: chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%), glukózou 50 mg/ml (5%), chloridem sodným 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózou 25 mg/ml (2,5%), roztokem Ringer-laktátu, Ringerovým roztokem, glukózou 50 mg/ml (5%) v chloridu sodném 9 mg/ml (0,9%).

Infuzní linka se má mezi podáním Bridionu a jiných léčivých přípravků dostatečně propláchnout (např. 0,9% roztokem chloridu sodného).

Použití u pediatrické populace

Pro pediatrické pacienty se může přípravek Bridion ředit chloridem sodným 9 mg/ml (0,9%) na koncentraci 10 mg/ml (viz SmPC, bod 6.3).