

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Blovovan 100 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje sodnou sůl sugammadexu odpovídající 100 mg sugammadexu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje sodnou sůl sugammadexu odpovídající 200 mg sugammadexu.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje sodnou sůl sugammadexu odpovídající 500 mg sugammadexu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje až 9,19 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 žlutý roztok.

pH roztoku je 7–8 a osmolalita 300–400 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Reverze neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem u dospělých.

Pro pediatrickou populaci: u pediatrických pacientů od narození do 17 let je sugammadex doporučen pouze pro rutinní reverzi blokády navozené 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 k reverzi různých stupňů neuromuskulární blokády navozené rokuroniem nebo vekuroniem:

##### *Dospělí*

##### Rutinní reverze:

Doporučená dávka sugammadexu po blokádě vyvolané podáním rokuronia nebo vekuronia je

4 mg/kg, jestliže je při monitorování hloubky neuromuskulární 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 neuromuskulární

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 rutinní reverzi 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 blokádou (viz bod 5.1).

#### Okamžitá reverze blokády navozené rokuroniem:

Je-li klinicky nutná okamžitá reverze neuromuskulární blokády po podání rokuronia, doporučuje se sugammadex v dávce 16 mg/kg. Pokud se podá sugammadex v dávce 16 mg/kg za 3 minuty po bolusové dávce rokuronium-bromidu 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 okamžitou reverzi blokády vyvolané vekuroniem.

#### Opětovné podání sugammadexu:

Ve výjimečných případech rekurence neuromuskulární blokády 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 pro opětovné podání rokuronia nebo vekuronia po reverzi blokády sugammadexem, viz bod 4.4.

#### *Další 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 lehkou a středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  a  $< 80$  ml/min): doporučené dávky jsou stejné jako pro dospělé bez poruchy funkce ledvin.

##### Starší pacienti:

Při podání sugammadexu po blokáde navozené rokuroniem v době opětovného 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 tendenci být pomalejší, doporučuje se stejná dávka jako pro dospělé (viz bod 4.4).

##### Obézní pacienti:

U obézních pacientů, včetně pacientů s morbidní obezitou (index tělesné hmotnosti  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), 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 lehkou 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 Blovovan 100 mg/ml naředěn na koncentraci 10 mg/ml (viz bod 6.6).

#### Rutiní reverze:

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

Dávka 2 mg/kg je doporučena k reverzi blokády navozené rokuroniem v době objevení se T<sub>2</sub> (viz bod 5.1).

#### Okamžitá reverze:

Okamžitá reverze u pediatrické populace nebyla zkoumána.

#### Způsob podání

Sugammadex se má podávat intravenózně v jednorázové bolusové injekci. Dávka se má podávat rychle, během 10 sekund do existující intravenózní linky (viz bod 6.6). V klinických studiích se sugammadex podával pouze jako jednorázová bolusová injekce.

### **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 rekurence neuromuskulární blokády.

#### Monitorování dýchacích funkcí během zotavení:

Dokud není po reverzi 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 po extubaci dojde k rekurenci neuromuskulární blokády, má následovat adekvátní ventilace.

#### Rekurence neuromuskulární blokády:

V klinických studiích se subjekty, jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, byla po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorována s incidencí 0,20 % rekurence neuromuskulární blokády, a to na základě monitorování neuromuskulární blokády nebo klinického nálezu. Použití nižších než doporučených dávek může vést ke zvýšenému riziku rekurence neuromuskulární blokády po její počáteční reverzi 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 limitovaná prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce ( $\leq 30$  minut). Na základě klinického souboru dat (n=3 519) a specifické studie s 1 184 pacienty podstupujícími operaci fraktury celkového proximálního femuru /operaci 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, nefrakciovaným 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 je použití sugammadexu zvažováno u pacientů léčených antikoagulancii pro preexistující nebo současné onemocnění.

Zvýšené riziko krvácení nemůže být vyloučeno u pacientů:

- s vrozeným deficitem koagulačního 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 přínosy převýší 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 předchozí reverzi sugammadexem:

**Tabulka 1: Opětovné podání rokuronia a vekuronium po rutinní reverzi blokády (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 blokády může být prodloužen až o přibližně 4 minuty a trvání neuromuskulární blokády 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 doporučena čekací doba u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin po rutinní reverzi blokády 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 má být 1,2 mg/kg.

Opětovné podání rokuronia nebo vekuronium po okamžité reverzi blokády (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.

#### Výrazná bradykardie:

Ve vzácných případech byla během minut po podání sugammadexu pro zrušení neuromuskulární blokády pozorována výrazná 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 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 poruchou funkce jater. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater mají být léčeni 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 na jednotce intenzivní péče.

#### Použití pro reverzi blokády navozené jinými neuromuskulárními blokátory, než je rokuronium/vekuronium:

Sugammadex se nemá používat k reverzi blokády vyvolané **nesteroidními** neuromuskulárními blokátory, jako jsou přípravky obsahující suxamethonium nebo benzylisochinolin.

Sugammadex se nemá používat k reverzi 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 reverzi blokády vyvolané pankuronium, ale v této situaci se nedoporučuje používat sugammadex.

#### Opožděné zotavení:

Delší doba zotavení může být spojena s některými stavy vyvolávajícími prodloužení cirkulačního času, 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 9,19 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 neuromuskulárních blokátorů a farmakokinetickou interakci mezi neuromuskulárními blokátory 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 typu vytěsnění (nejsou předpokládány žádné klinicky relevantní interakce typu zachycení).
- U hormonálních kontraceptiv nelze vyloučit klinicky relevantní interakce typu zachycení (nejsou předpokládány žádné interakce typu vytěsnění).

#### Interakce potenciálně ovlivňující účinnost sugammadexu (interakce typu vytěsnění):

Po podání určitých léků po sugammadexu může být teoreticky rokuronium nebo vekuronium ze sugammadexu vytěsněno. Jako výsledek může být pozorována rekurence neuromuskulární blokády. V

této situaci musí být pacient ventilován. Podání léků způsobujících vytěsnění má být v případě infuze zastaveno. Po parenterálním podání jiného léčivého přípravku během 7,5 hodin po podání sugammadexu se mají v případech, kdy lze předpokládat potenciální interakci v důsledku vytěsnění, u pacientů pečlivě monitorovat známky rekurence 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 vekuronium 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 obnovení poměru  $T_4/T_1$  o na hodnotu 0,9. V pooperační fázi se neočekává rekurence 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 typu zachycení):

Po podání sugammadexu mohou být určité léčivé přípravky méně účinné kvůli nižší koncentraci volné látky v plazmě. Jestliže je taková situace pozorována, je klinickému lékaři doporučeno uvážit opětovné podání léčivého přípravku, podání terapeuticky ekvivalentního léčivého přípravku (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 progestogenem vede k podobnému snížení expozice progestogenu (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 progestogenového). 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 rokuronium nebo vekuronium:

Jsou-li v pooperačním období použity léčivé přípravky, které potencují neuromuskulární blokádu, je nutné věnovat zvláštní pozornost možnosti rekurence neuromuskulární blokády. Viz seznam specifických léčivých přípravků, které potencují neuromuskulární blokádu, uvedený v příbalových informacích přípravků obsahujících rokuronium nebo vekuronium. Pokud je pozorována rekurence neuromuskulární blokády, stav pacienta 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 u testu pro stanovení sérové hladiny progesteronu. Interference s tímto testem je pozorována u plazmatických koncentrací sugammadexu 100 mikrogramů/ml (maximální plazmatická hladina po bolusové injekci dávky 8 mg/kg).

Ve studii s dobrovolníky s dávkou sugammadexu 4 mg/kg a 16 mg/kg vedlo jeho podání k maximálnímu průměrnému prodloužení aPTT o 17 %, resp. 22 % a PT(INR) o 11 %, resp. 22 %. Tato omezená prodloužení průměrného aPTT a PT(INR) trvala jen krátce ( $\leq 30$  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 upozornění 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 týkající se 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 jednorázové 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**

Přípravek Blovovan nemá žádný známý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Blovovan 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 pacientů podstupujících chirurgický zákrok byly kašel, respirační komplikace při anestezii, komplikace anestezie, procedurální hypotenze 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 subjektům 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	Respirační komplikace při anestezii Komplikace anestezie (viz bod 4.4)

		Procedurální hypotenze
		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.

#### Respirační komplikace při anestezii:

Respirační komplikace při anestezii zahrnovaly záškuby jako reakci na zavádění endotracheální trubice, kašel, mírné záškuby, excitaci během výkonu, kašel během úvodu do anestezie nebo během výkonu, nebo nástup spontánního dýchání související se zavedením anestezie.

#### Komplikace anestezie:

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

#### Procedurální komplikace:

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

#### Výrazná bradykardie:

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

#### Rekurence neuromuskulární blokády:

V klinických studiích se subjekty (n=2 022), jimž bylo podáno rokuronium nebo vekuronium, byla po podání sugammadexu v dávce deklarované pro danou hloubku neuromuskulární blokády pozorována s incidencí 0,20 % rekurence neuromuskulární blokády, a to na základě monitorování 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 placebo (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 placebo nebo sugammadexu v dávce 4 mg/kg nebyly hlášeny případy anafylaxe. Po podání první dávky sugammadexu 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 souhrnných údajů z klinických studií fáze I zahrnují nežádoucí účinky, které jsou považovány 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 %).

#### *Další 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 si má být lékař vědom možného výskytu 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.

#### *Pacienti s morbidní obezitou*

V jedné klinické studii u pacientů s morbidní obezitou byl bezpečnostní profil většinou podobný profilu u dospělých pacientů ze sdružených studií fáze 1 až 3 (viz tabulka 2).

#### *Pacienti s těžkým systémovým onemocněním*

Ve studii s pacienty, kteří byli dle klasifikace ASA (*American Society of Anesthesiologists*) zařazeni do třídy 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 ve třídě 3 a 4 dle klasifikace ASA 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 webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

V klinických studiích byl hlášen 1 případ náhodného předávkování dávkou 40 mg/kg bez signifikantních nežádoucích účinků. Ve studii tolerance u člověka 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-cyklodextrin, což je látka selektivně vázající relaxancia. Vytváří komplex s neuromuskulárními blokátory rokuroniumem nebo vekuroniumem v plazmě, a tím redukuje množství neuromuskulárního blokátoru dostupné pro vazbu na nikotinové receptory v neuromuskulárním spojení. Výsledkem toho je reverze neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniumem nebo vekuroniumem.

### Farmakodynamické účinky

Sugammadex se podával v dávkách od 0,5 mg/kg do 16 mg/kg v dávkovacích studiích s rokuroniumem navozenou blokádou (rokuronium-bromid v dávkách 0,6; 0,9; 1,0 a 1,2 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) a s vekuroniumem navozenou blokádou (vekuronium-bromid v dávce 0,1 mg/kg s udržovacími dávkami i bez nich) v různých časových bodech/hloubkách blokády. 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 rokuronium-bromidu nebo vekuronium-bromidu:

#### *Rutiní reverze – hluboká neuromuskulární blokáda:*

Pacienti byli v pilotní studii náhodně rozděleni do skupiny s rokuroniumem nebo vekuroniumem. Po poslední dávce rokuroniumu nebo vekuroniumu, 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 do obnovení poměru  $T_4/T_1$  na hodnotu 0,9 byla:

**Tabulka 3: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu při hluboké neuromuskulární blokádě (1 – 2 PTC) po rokuroniumu nebo vekuroniumu do obnovení poměru  $T_4/T_1$  na hodnotu 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

#### *Rutiní reverze – střední neuromuskulární blokáda:*

V jiné pilotní studii byli pacienti náhodně rozděleni do skupin s rokuroniumem nebo vekuroniumem. Po poslední dávce rokuroniumu nebo vekuroniumu, při znovuobjevení  $T_2$ , 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 do obnovení poměru  $T_4/T_1$  na hodnotu 0,9 byla:

**Tabulka 4: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu po rokuroniumu nebo vekuroniumu při znovuobjevení se  $T_2$  do obnovení poměru  $T_4/T_1$  na hodnotu 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
Vecuronium		
n	48	45
Medián (minuty)	2,1	18,9
Rozmezí	1,2–64,2	2,9–76,2

Sugammadexem navozená reverze neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem byla srovnávána s neostigminem navozenou reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cis-atrakuriem. Při znovuobjevení se T<sub>2</sub> byl podán sugammadex v dávce 2 mg/kg nebo neostigmin v dávce 50 µg/kg. Sugammadex vedl k rychlejší reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem ve srovnání s reverzí neuromuskulární blokády vyvolané cis-atrakuriem navozenou neostigminem:

**Tabulka 5: Čas (minuty) od podání sugammadexu nebo neostigminu po rokuroniu nebo cis-atrakuriu při znovuobjevení se T<sub>2</sub> do obnovení poměru T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> 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 okamžitou reverzi:*

Doba do zotavení z neuromuskulární blokády navozené suxamethoniem (1 mg/kg) byla porovnána se sugammadexem (16 mg/kg, o 3 minuty později) navozeným zotavením z rokuroniem vyvolané neuromuskulární blokády (1,2 mg/kg).

**Tabulka 6: Čas (minuty) od podání rokuronie a sugammadexu nebo suxamethonia do zotavení T<sub>1</sub> 10 %**

Neuromuskulární blokátor	Léčebný režim	
	Rokuronium a sugammadex (16 mg/kg)	Suxamethonium (1 mg/kg)
n	55	55
Medián (minuty)	4,2	7,1
Rozmezí	3,5–7,7	3,7–10,5

V souhrnných analýzách byl hlášen následující čas zotavení pro dávku sugammadexu 16 mg/kg po dávce rokuronium-bromidu 1,2 mg/kg :

**Tabulka 7: Doba (v minutách) od podání sugammadexu ve 3. minutě po podání rokuronie do obnovení poměru T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> na hodnoty 0,9; 0,8 nebo 0,7**

	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,9	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,8	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> na 0,7
n	65	65	65
Medián (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 blokádě indukované rokuroniem při 1–2 PTC (4 mg/kg; n=68); ve druhé studii byl sugammadex podáván při znovuoobjevení se T<sub>2</sub> (2 mg/kg; n=30). Zotavení z blokády bylo mírně prodlouženo u pacientů s těžkou poruchou 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.

### *Pacienti s morbidní obezitou:*

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, dvojité zaslepeným způsobem buď podle aktuální tělesné hmotnosti nebo podle ideální tělesné hmotnosti. Sdružená analýza napříč hloubkou blokády a neuromuskulárními blokátory ukázala, že medián doby do obnovení TOF (train-of-four) poměru na hodnotu  $\geq 0,9$  u pacientů s dávkováním podle aktuální tělesné hmotnosti (1,8 minuty) byl statisticky signifikantně kratší ( $p < 0,0001$ ) než u pacientů s dávkováním podle ideální tělesné hmotnosti (3,3 minuty).

### *Pediatrická populace:*

#### Věk od 2 do < 17 let:

Studie s 288 pacienty ve věku od 2 do < 17 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu oproti neostigminu jako léku k reverzi neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem nebo vekuroniem. Zotavení ze středního stupně 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 reverze 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 let; 6 až < 12 let; 12 až < 17 let) a pro rokuronium i vekuronium. Viz bod 4.2.

#### Věk od narození do < 2 let:

Studie se 145 pacienty ve věku od narození do < 2 let hodnotila bezpečnost a účinnost sugammadexu oproti neostigminu jako léku k reverzi 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 zařazeni do třídy 3 nebo 4 dle klasifikace ASA, 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  $\mu$ g/kg až do maximální dávky 5 mg) + glykopyrronia (10  $\mu$ g/kg až do maximální dávky 1 mg). Profil nežádoucích účinků u pacientů ve třídě 3 a 4 dle klasifikace ASA 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 na komplex vázaného i nevázaného sugammadexu. Předpokládá se, že farmakokinetické parametry, jako je clearance a distribuční objem, jsou u anestetizovaných subjektů u sugammadexu vázaného i nevázaného na komplex 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 nekompartmentové farmakokinetické analýzy). Sugammadex, ani komplex sugammadexu a rokuronia se nevážou na plazmatické bílkoviny nebo erythrocyty, jak bylo prokázáno *in vitro* při použití mužské plazmy a plné krve. 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. Studie hmotnostní bilance ukázala, že > 90 % dávky bylo vyloučeno za 24 hodin. Celkem 96 % dávky bylo vyloučeno močí, z čehož nejméně 95 % může být přisuzováno nezměněnému sugammadexu. Vylučování stolicí nebo vydechaným 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 s těžkou renální insuficiencí detekovatelné ještě alespoň 48 hodin po podání dávky.

Ve druhé studii porovnávající subjekty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se subjekty s normální funkcí ledvin se s klesající funkcí ledvin clearance sugammadexu progresivně snižovala a  $t_{1/2}$  se postupně prodlužoval. Expozice byla u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin dvakrát vyšší a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin pětikrát vyšší. Koncentrace sugammadexu u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebyla za 7 dní po podání dávky detekovatelná.

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

Vybrané charakteristiky pacientů				Průměrné předpokládané FK parametry (CV*%)		
Demografie	Renální funkce			Clearance (ml/min)	Distribuční objem v ustáleném stavu (l)	Eliminační poločas (hod)
Věk	Clearance kreatininu (ml/min)					
Tělesná hmotnost						
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)
		Lehká	50	48 (27)	15	4,1 (25)

75 let 75 kg	Porucha	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 studii u zdravých Japonců a bělochů nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech. Omezené údaje nesvědčí pro rozdíly ve farmakokinetických parametrech u černošské populace nebo 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 pacienty s morbidní obezitou byl podáván sugammadex v dávce 2 mg/kg a 4 mg/kg podle aktuální tělesné hmotnosti (n=76) nebo podle 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 pacienty s morbidní obezitou a běžnou populací nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxického potenciálu a reprodukční toxicity, a studií lokální tolerance nebo kompatibility s krví neodhalily 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 na 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)  
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**

2 roky

Po prvním otevření a naředění na koncentraci 10 mg/ml v chloridu sodném 9 mg/ml (0,9%) byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 25 °C, pokud je přípravek chráněn před přímým slunečním zářením. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování 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 třídy I uzavřené chlorbutylovou pryžovou zátkou, s hliníkovým těsnícím uzávěrem a odtrhovacím víčkem.

Velikosti 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 Blovovan se může injikovat do intravenózní linky probíhající infuze s 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 přípravku Blovovan a jiných léčivých přípravků dostatečně propláchnout (např. 0,9% roztokem chloridu sodného).

#### Použití u pediatrické populace

Pro pediatrické pacienty se může přípravek Blovovan 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**

VIANEX S.A.

Varibobi Street 8, 146 71 Nea Erythraia, Kifisia, Řecko

Tel.: +30 210 8009111

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

19/662/24-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 4. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 4. 2026