

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sugammadex Rompharm 100 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține sugammadex sodic echivalent cu 100 mg sugammadex.

Fiecare flacon de 2 ml conține sugammadex sodic echivalent cu 200 mg sugammadex.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru conține până la 9,7 mg/ml sodiu (vezi pct. 4.4)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede și incoloră până la galben deschis, practic lipsită de particule vizibile.

pH-ul este între 7 - 8 iar osmolalitatea este între 300 – 500 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reversia blocului neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium la adulți.

Pentru copii și adolescenți: la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani sugammadex este recomandat numai pentru reversia de rutină din blocul neuromuscular indus de rocuronium.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Sugammadex trebuie administrat doar de un medic anestezist sau sub supravegherea acestuia.

Se recomandă utilizarea unei tehnici adecvate de monitorizare neuromusculară pentru evaluarea reversiei din blocul neuromuscular (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată de sugammadex depinde de intensitatea blocului neuromuscular din care trebuie făcută reversia.

Doza recomandată nu depinde de regimul de anestezie utilizat.

Sugammadex poate fi utilizat pentru reversia din diferite grade de bloc neuromuscular indus de rocuronium sau vecuronium.

Adulți

Reversia de rutină:

Se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 4 mg/kg dacă recuperarea a atins cel puțin 1-2 contracții post-tetanice (CPT) după blocarea indusă de rocuronium sau vecuronium. Timpul median până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 este de aproximativ 3 minute (vezi pct. 5.1).

Dacă recuperarea spontană a progresat cel puțin până la reparația T₂ după blocul indus de rocuronium sau vecuronium se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 2 mg/kg. Timpul median până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9 este de aproximativ 2 minute (vezi pct. 5.1).

Dacă se utilizează dozele recomandate pentru reversia de rutină a blocului, timpul median până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9 va fi puțin mai redus în cazul blocului neuromuscular indus de rocuronium, comparativ cu cel indus de vecuronium (vezi pct. 5.1).

Reversia imediată din blocul neuromuscular indus de rocuronium:

În cazul în care este necesară reversia imediată după administrarea de rocuronium, se recomandă utilizarea unei doze de sugammadex de 16 mg/kg. După administrarea a 16 mg/kg sugammadex la 3 minute după o doză de bromură de rocuronium de 1,2 mg/kg administrată în bolus, se poate anticipa un timp median până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9 de aproximativ 1,5 minute (vezi pct. 5.1).

Nu există date care să susțină utilizarea sugammadex pentru reversia imediată din blocul indus de vecuronium.

Readministrarea sugammadex:

În cazul excepțional al recurenței postoperatorii a blocului neuromuscular (vezi pct. 4.4) după administrarea unei doze inițiale de sugammadex de 2 mg/kg sau 4 mg/kg, se recomandă repetarea administrării unei doze de 4 mg/kg de sugammadex. După administrarea celei de a doua doze de sugammadex, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru certificarea recuperării funcției neuromusculare.

Readministrarea de rocuronium sau vecuronium după sugammadex:

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

Informații suplimentare referitoare la grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală:

Nu se recomandă utilizarea sugammadex la pacienți cu insuficiență renală severă [inclusiv pacienți care necesită dializă (clearance-ul creatininei ClCr < 30 ml/minut)] (vezi pct. 4.4).

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență renală severă nu furnizează suficiente date cu privire la siguranța pentru a sprijini utilizarea de sugammadex la acești pacienți (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

În insuficiența renală ușoară și moderată (ClCr ≥ 30 și < 80 ml/minut): dozele recomandate sunt aceleași ca pentru adulții fără insuficiență renală.

Pacienți vârstnici:

După administrarea sugammadex la reparația T₂ după blocul neuromuscular indus de rocuronium, timpul median până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9 la adulți (18-64 ani) a fost de 2,2 minute, la pacienții vârstnici (65-74 ani) a fost de 2,6 minute, iar la pacienții foarte în vârstă (75 de ani sau mai mult) a fost de 3,6 minute. Chiar dacă timpul de recuperare la vârstnici pare să fie lung, trebuie respectate aceleași recomandări de dozare ca la pacienții adulți (vezi pct. 4.4).

Pacienți obezi:

La pacienții obezi, inclusiv pacienți cu obezitate morbidă (indicele de masă corporală ≥ 40 kg/m²), doza de sugammadex trebuie stabilită în funcție de greutatea corporală efectivă. Trebuie respectate aceleași recomandări de dozare ca la pacienții adulți.

Insuficiența hepatică:

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Este necesară prudență atunci când este luată în considerare utilizarea sugammadex la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau atunci când insuficiența hepatică este însoțită de coagulopatie (vezi pct. 4.4).

În insuficiența hepatică ușoară până la moderată: având în vedere faptul că sugammadex este excretat în principal pe cale renală, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Datele referitoare la copii și adolescenți sunt limitate (un singur studiu a evaluat reversia din blocul indus de rocuronium, la reparația T₂).

Copii și adolescenți:

Pentru reversia de **rutină** din blocul neuromuscular indus de rocuronium la copii și adolescenți (2-17 ani) se recomandă administrarea unei doze de sugammadex de 2 mg/kg, la reparația T₂.

Sugammadex Rompharm 100 mg/ml soluție injectabilă poate fi diluat la 10 mg/ml, în scopul creșterii acurateței în ceea ce privește dozele la copii și adolescenți (vezi pct. 6.6).

Nu a fost investigată reversia de rutină în alte situații, motiv pentru care aceasta nu este recomandată până când vor fi disponibile informații suplimentare.

Reversia **imediată** nu a fost investigată la copii și adolescenți, din acest motiv nefiind recomandată până când vor fi disponibile informații suplimentare.

Nou-născuți la termen și copii mici:

Experiența utilizării de sugammadex la copii mici (30 zile până la 2 ani) este limitată, iar administrarea la nou-născuți la termen (sub 30 de zile) nu a fost studiată. Din acest motiv, nu se recomandă utilizarea sugammadex la nou-născuți la termen și la copii mici până când vor deveni disponibile informații suplimentare.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Monitorizarea funcției respiratorii în timpul reversiei:

Suportul ventilator este obligatoriu până la reluarea adecvată a respirației spontane după reversia din blocul neuromuscular. Chiar dacă reversia din blocul neuromuscular este completă, alte medicamente utilizate în perioada peri- și postoperatorie pot deprima funcția respiratorie, motiv pentru care suportul ventilator ar putea fi în continuare necesar.

În cazul în care blocul neuromuscular reapare după detubare, este necesară o ventilație adecvată.

Recurența blocului neuromuscular:

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

Efectul asupra hemostazei:

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari, administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg și 16 mg/kg a determinat o creștere a valorii maxime a mediei prelungirilor timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) cu 17 și respectiv 22% și a raportului internațional normalizat al timpului de protrombină [PT(INR)] cu 11 și respectiv 22%. Aceste prelungiri limită a mediei aPTT și PT(INR) au

fost de scurtă durată (≤ 30 minute). În funcție de baza de date clinice (N=3519) și de un studiu specific efectuat la 1184 pacienți cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală pentru fractură de șold/inlocuirea unei articulații mari, nu s-au evidențiat efecte clinice relevante ale sugammadex 4 mg/kg administrat în monoterapie sau în asociere cu anticoagulante, asupra incidenței complicațiilor hemoragice peri- sau post-operatorii.

În studiile *in vitro* a fost observată o interacțiune farmacodinamică (prelungirea TP și aPTT) cu antagoniști ai vitaminei K, heparină nefracționată, heparine cu greutate moleculară mică, rivaroxaban și dabigatran. La pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant profilactic postoperator de rutină, această interacțiune nu este relevantă din punct de vedere clinic. Se impune precauție în cazul în care se ia în considerare utilizarea sugammadex la pacienți cărora li se administrează tratament anticoagulant pentru o afecțiune preexistentă sau factori de risc asociați.

Un risc crescut de sângerare nu poate fi exclus la pacienții:

- cu deficiențe ereditare de factori de coagulare dependenți de vitamina K;
- cu coagulopatii preexistente;
- tratați cu derivați de cumarină și cu INR peste 3,5;
- care utilizează anticoagulante și cărora li se administrează o doză de sugammadex de 16 mg/kg.

Dacă există argumente clinice pentru administrarea sugammadex la acești pacienți, medicul anestezist trebuie să decidă dacă beneficiile depășesc riscurile posibile ale complicațiilor hemoragice, luând în considerare antecedentele pacientului în ceea ce privește sângerările și tipul intervenției chirurgicale programate. Dacă sugammadex este administrat acestor pacienți, se recomandă monitorizarea hemostazei și a parametrilor de coagulare.

Timpii de așteptare pentru readministrarea blocantelor neuromusculare după reversia cu sugammadex:

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

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

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

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

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

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

Insuficiența renală:

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

Anestezia superficială:

Când blocul neuromuscular a fost remis intenționat în timpul anesteziei în studiile clinice, ocazional au fost observate semne de anestezie superficială (mișcări, tuse, grimase și colabarea sondei endotraheale).

În cazul reversiei din blocul neuromuscular, cu continuarea anesteziei, trebuie administrate doze suplimentare de anestezice și/sau opioizi, în funcție de indicația clinică.

Bradycardie accentuată:

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

Insuficiența hepatică:

Sugammadex nu este metabolizat sau excretat de către ficat; din acest motiv nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie tratați cu prudență. În cazul în care insuficiența hepatică este însoțită de coagulopatie vezi informațiile cu privire la efectul asupra hemostazei.

Utilizarea în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI):

Sugammadex nu a fost investigat la pacienții care primesc rocuronium sau vecuronium în cadrul UTI.

Utilizarea pentru reversia din blocul neuromuscular indus de blocante neuromusculare altele decât rocuronium sau vecuronium:

Sugammadex nu trebuie utilizat pentru reversia din blocul indus de blocante neuromusculare **non-steroidiene**, cum sunt succinilcolina sau compușii benzilizoquinolinici.

Sugammadex nu trebuie utilizat pentru reversia din blocul neuromuscular indus de alte miorelaxante **steroidiene** în afară de rocuronium sau vecuronium, deoarece nu există date de eficacitate și siguranță pentru aceste situații. Sunt disponibile date limitate referitoare la reversia din blocul indus de pancuronium, dar se recomandă ca sugammadex să nu fie utilizat în această situație.

Reversia întârziată:

Afecțiunile asociate cu prelungirea timpului circulator, cum sunt bolile cardiovasculare, vârsta avansată (vezi pct. 4.2 pentru timpul de reversie al blocului neuromuscular la vârstnici) sau afecțiunile însoțite de edeme (de exemplu, insuficiența hepatică severă) se pot asocia cu prelungirea timpului de reversie.

Reacții de hipersensibilitate la medicament:

Medicii trebuie să fie pregătiți pentru posibila apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la medicament (inclusiv reacții anafilactice) și să ia măsurile de precauție necesare (vezi pct. 4.8).

Sodiu:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informațiile raportate în această secțiune se bazează pe afinitatea de legare între sugammadex și alte medicamente, experimente preclinice, studii clinice și simulări utilizând un model care ia în considerare efectul farmacodinamic al blocantelor neuromusculare și interacțiunea farmacocinetică între blocantele neuromusculare și sugammadex. Pe baza acestor date, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacodinamice clinic semnificative cu alte medicamente, exceptând următoarele:

Nu pot fi excluse interacțiuni de disociere cu toremifen și acid fusidic (nu sunt de așteptat interacțiuni prin fixare clinic semnificative).

Nu pot fi excluse interacțiuni semnificative de fixare cu contraceptivele orale (nu sunt de așteptat interacțiuni de disociere).

Interacțiuni care pot afecta eficacitatea sugammadex (interacțiuni prin disociere):

Din cauza administrării anumitor medicamente după sugammadex, teoretic rocuronium sau vecuronium ar putea fi disociate din sugammadex. În consecință se poate observa recurența blocului neuromuscular. În această situație pacientul trebuie ventilat. În cazul administrării unei perfuzii, trebuie oprită administrarea medicamentului care a determinat disocierea. În cazul în care sunt anticipate potențiale interacțiuni de disociere, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea semnelor de recurență a blocului neuromuscular (până la aproximativ 15 minute) după administrarea parenterală a altui medicament, administrat într-un interval de 7,5 ore după administrarea sugammadex.

Toremifen:

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

Administrarea intravenoasă de acid fusidic:

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

Interacțiuni cu potențial de influențare a eficacității altor medicamente (interacțiuni prin fixare):

Datorită administrării sugammadex, eficacitatea anumitor medicamente poate fi redusă din cauza scăderii concentrațiilor plasmatiche (libere). În cazul în care se observă o astfel de situație, se recomandă ca medicul să ia în considerare readministrarea medicamentului, administrarea unui medicament echivalent din punct de vedere terapeutic (de preferat dintr-o clasă chimică diferită) și/sau intervenții non-farmacologice, în funcție de situație.

Contraceptivele hormonale:

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

Interacțiuni datorate efectului rezidual al rocuronium sau vecuronium:

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

Interferența cu analizele de laborator:

În general, sugammadex nu interferează cu analizele de laborator, cu posibila excepție a testării progesteronului seric. Interferența cu acest test este observată la concentrații plasmatiche ale sugammadex de 100 micrograme/ml (concentrația plasmatică maximă care apare după administrarea injectabilă în bolus a unei doze de 8 mg/kg).

În cadrul unui studiu efectuat la voluntari, administrarea sugammadex în doze de 4 mg/kg și 16 mg/kg a determinat o creștere a valorii maxime a mediei prelungirilor timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) cu 17 și respectiv 22% și timpul de protrombină (PT) [INR] cu 11 și respectiv 22%.

Aceste prelungiri limită a mediei aPTT și PT(INR) au fost de scurtă durată (≤ 30 minute). În studiile *in vitro* a fost observată o interacțiune farmacodinamică (prelungirea TP și aTPP) cu antagoniști ai vitaminei K, heparină nefracționată, heparine cu greutate moleculară mică, rivaroxaban și dabigatran (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere și la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu au fost investigate efectele sugammadex asupra fertilității umane. Studiile la animale pentru evaluarea fertilității nu au evidențiat efecte dăunătoare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Sugammadex Rompharm nu are nicio influență cunoscută asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Sugammadex este administrat concomitent cu medicamente blocante neuromusculare și anestezice la pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale. Prin urmare, cauzalitatea evenimentelor adverse este dificil de evaluat.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții la care s-au efectuat intervenții chirurgicale au fost tuse, complicații ale căilor respiratorii asociate anesteziei, complicații asociate anesteziei, hipotensiune arterială legată de procedurile utilizate și complicații legate de procedurile utilizate (Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)).

Tabel 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării sugammadex a fost evaluată la 3519 subiecți unici prin intermediul unei baze de date cumulate de fază I-III, cu privire la siguranță. Următoarele reacții adverse au fost raportate în studii placebo controlate unde subiecților li s-a administrat anestezie și/sau medicamente blocante neuromusculare (1078 subiecți expuși la sugammadex versus 544 subiecți expuși la placebo):
[Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$)]

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate la medicament.

La unii pacienți și voluntari au apărut reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxia (pentru informații cu privire la voluntari, vezi mai jos „Informații cu privire la voluntarii sănătoși”). În studiile clinice la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale, aceste reacții au fost raportate mai puțin frecvent, iar din rapoartele după punerea pe piață frecvența este necunoscută.

Aceste reacții au variat de la reacții cutanate izolate la reacții sistemice grave (de exemplu anafilaxie, șoc anafilactic) și au apărut la pacienții care nu au fost expuși anterior la sugammadex.

Simptomele asociate cu aceste reacții pot include: eritem facial tranzitoriu, urticarie, erupții cutanate eritematoase, hipotensiune arterială (severă), tahicardie, edem al limbii, edem al faringelui, bronhospasm și afecțiuni pulmonare obstructive. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot fi letale.

Complicații ale căilor respiratorii legate de anestezie:

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

Complicații anestezice:

Complicațiile anestezice, care indică recuperarea funcției neuromusculare, includ mișcarea unui membru sau a întregului corp sau tusea în timpul procedurii anestezice sau a intervenției chirurgicale, grimase și colabarea sondei endotraheale. Vezi pct. 4.4 Anestezia superficială.

Complicații procedurale:

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

Bradycardie accentuată:

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

Recurența blocului neuromuscular:

În studiile clinice cu subiecți cărora li s-a administrat rocuronium sau vecuronium, unde sugammadex a fost utilizat în doza recomandată pentru blocul neuromuscular profund (N=2022), a fost observată o incidență de 0,20% pentru recurența blocului neuromuscular bazată pe monitorizarea neuromusculară sau dovezi clinice (vezi pct. 4.4).

Informații cu privire la voluntarii sănătoși:

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb a examinat incidența reacțiilor de hipersensibilitate la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat doze placebo până la de 3 ori (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) sau sugammadex 16 mg/kg (N=148). Cazurile de hipersensibilitate suspectată au fost

analizate de către un comitet de evaluare „în orb”. Incidența hipersensibilității analizate a fost de 1,3% la voluntarii din grupul placebo, respectiv 6,6% și 9,5% în grupurile sugammadex 4 mg/kg și sugammadex 16 mg/kg. Nu au fost raportate cazuri de anafilaxie după administrarea de placebo sau sugammadex 4 mg/kg. A fost analizat un singur caz de anafilaxie apărută după administrarea primei doze de sugammadex 16 mg/kg (incidență 0,7%). Nu au existat dovezi de frecvență crescută sau severitate a hipersensibilității în cazul administrării de doze repetate de sugammadex.

Într-un studiu anterior cu design similar, au fost analizate trei cazuri de anafilaxie, toate după administrare de sugammadex 16 mg/kg (incidență 2,0%).

În baza de date cu informații cumulate din studii clinice de fază 1, reacțiile adverse considerate frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau foarte frecvente ($\geq 1/10$) sunt mult mai frecvente în grupul subiecților tratați cu sugammadex decât în grupul subiecților tratați cu placebo, și includ disgeuzie (10,1%), cefalee (6,7%), greață (5,6%), urticarie (1,7%), prurit (1,7%), amețeli (1,6%), vărsături (1,2%) și dureri abdominale (1,0%).

Informații suplimentare pentru grupe speciale de pacienți

Pacienții cu afecțiuni pulmonare:

În datele după punerea pe piață și într-un studiu clinic dedicat care a inclus pacienți cu antecedente de complicații pulmonare, a fost raportată apariția bronhospasmului ca eveniment advers posibil legat de sugammadex. Ca și în cazul tuturor pacienților cu antecedente de complicații pulmonare, medicul trebuie să fie conștient de posibila apariție a bronhospasmului.

Copii și adolescenți

O bază de date limitată sugerează faptul că profilul de siguranță al sugammadex (în doze de până la 4 mg/kg) la pacienții copii și adolescenți este similar celui de la pacienții adulți.

Pacienți cu obezitate morbidă

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu obezitate morbidă, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, similar cu profilul observat în studiile cumulate de Fază 1-3 la pacienții adulți (vezi tabelul 2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice a fost raportat 1 caz de supradozaj accidental cu 40 mg/kg, fără reacții adverse semnificative. Într-un studiu de toleranță la om, sugammadex a fost administrat în doze de până la 96 mg/kg. Nu au fost raportate evenimente adverse legate de doză și nici evenimente adverse grave.

Sugammadex poate fi eliminat folosind hemodializa cu un filtru cu flux ridicat, dar nu cu un filtru cu flux scăzut. Pe baza studiilor clinice, concentrațiile de sugammadex din plasmă sunt reduse cu până la 70% după o sesiune de dializă de 3 până la 6 ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune:

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

Efecte farmacodinamice:

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

Eficacitate și siguranță clinică:

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

Reversia de rutină – blocul neuromuscular profund:

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

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

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

Reversia de rutină – blocul neuromuscular moderat:

Într-un alt studiu pivot, pacienții au fost desemnați aleator în grupul tratat cu rocuronium sau cu vecuronium.

După administrarea ultimei doze de rocuronium sau de vecuronium, la reparația T_2 , s-au administrat în mod randomizat 2 mg/kg sugammadex sau 50 μg/kg neostigmină. Intervalul de timp de la începerea administrării de sugammadex sau neostigmină până la revenirea raportului T_4/T_1 la valoarea de 0,9 a fost:

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

Blocantul neuromuscular	Schema de tratament	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmină (50 μg/kg)

Rocuronium		
N	48	48
Mediană (minute)	1,4	17,6
Limite	0,9-5,4	3,7-106,9
Vecuronium		
N	48	45
Mediană (minute)	2,1	18,9
Limite	1,2-64,2	2,9-76,2

Reversia prin sugammadex din blocul neuromuscular indus de rocuronium a fost comparată cu reversia prin neostigmină din blocul neuromuscular indus de cis-atracurium. La reparația T₂, a fost administrată o doză de 2 mg/kg sugammadex sau 50 μg/kg neostigmină. Sugammadex a fost asociat cu o reversie mai rapidă a blocului neuromuscular indus de rocuronium, comparativ cu reversia prin neostigmină din blocul neuromuscular indus de cis-atracurium:

Tabel 5: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex sau neostigmină după reparația T₂ după rocuronium sau cis-atracurium până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9

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

Pentru reversia imediată:

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

Tabel 6: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de rocuronium și sugammadex sau succinilcolină până la revenirea T₁ 10%

Blocantul neuromuscular	Schema de tratament	
	Rocuronium și sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholine (1 mg/kg)
N	55	55
Mediană (minute)	4,2	7,1
Limite	3,5-7,7	3,7-10,5

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

Tabel 7: Intervalul de timp (în minute) de la administrarea de sugammadex la 3 minute după administrarea de rocuronium până la revenirea raportului T₄/T₁ la valoarea de 0,9, 0,8 sau 0,7

	T ₄ /T ₁ la 0,9	T ₄ /T ₁ la 0,8	T ₄ /T ₁ la 0,7
N	65	65	65
Mediană (minute)	1,5	1,3	1,1
Limite	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuficiența renală:

Două studii deschise au comparat eficacitatea și siguranța sugammadex la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale cu sau fără insuficiență renală severă. Într-un studiu, sugammadex a fost administrat după blocul neuromuscular indus de rocuronium la 1-2 CPT (4 mg/kg; N=68); în celălalt studiu, sugammadex a fost administrat, la reparația T2 (2 mg/kg; N=30). Recuperarea din bloc a fost modest mai lungă la pacienții cu insuficiență renală severă comparativ cu pacienții fără insuficiență renală. În aceste studii nu a fost raportat bloc neuromuscular rezidual sau recurența blocului neuromuscular la pacienții cu insuficiență renală severă.

Pacienți cu obezitate morbidă:

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai sugammadex au fost calculați din suma totală a concentrațiilor de sugammadex nelegate și a celor legate în complex. Se presupune că parametrii farmacocinetici, cum sunt clearance-ul și volumul de distribuție, sunt aceiași pentru fracțiunile de sugammadex nelegate și pentru cele legate în complex la subiecții anesteziați.

Distribuție:

Volumul de distribuție observat la starea de echilibru pentru sugammadex este de 11 până la 14 litri la pacienții adulți cu funcție renală normală (bazat pe analizele farmacocinetice convenționale non-compartimentale). Nici sugammadex, nici complexul sugammadex și rocuronium nu se leagă de proteinele plasmatice sau de eritrocite, după cum a fost demonstrat *in vitro* utilizând plasmă umană și sânge integral provenite de la subiecți de sex masculin.

Sugammadex arată o cinetică liniară între limitele de doză de 1 până la 16 mg/kg, la administrarea în bolus intravenos.

Metabolizare:

Studiile non-clinice și clinice nu au evidențiat prezența metaboliților sugammadex, iar calea de eliminare a fost reprezentată numai de excreția renală a medicamentului nemodificat.

Eliminare:

La pacienții adulți anesteziați, cu funcție renală normală timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al sugammadex este de aproximativ 2 ore și clearance-ul plasmatic estimat este de aproximativ 88 ml/minut. Un studiu de echilibru al masei a demonstrat că >90% din doză a fost excretată în decurs de 24 ore. 96% din doză a fost excretată urinar, dintre care cel puțin 95% a fost reprezentată de sugammadex sub formă nemodificată. Mai puțin de 0,02% din doză a fost excretată prin materiile fecale sau prin aerul expirat. Administrarea sugammadex la voluntari sănătoși a dus la creșterea eliminării renale a rocuronium în complex.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală și vârsta:

Într-un studiu farmacocinetic comparând pacienți cu insuficiență renală severă cu pacienți cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice ale sugammadex au fost similare în prima oră după administrarea dozei și ulterior, concentrațiile plasmatice au scăzut mai repede în grupul de control. Expunerea totală la sugammadex a fost prelungită, conducând la o expunere de 17 ori mai mare la

pacienții cu insuficiență renală severă. Concentrații scăzute de sugammadex sunt detectabile timp de cel puțin 48 ore după administrarea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă.

Într-un al doilea studiu care a comparat subiecți cu insuficiență renală moderată sau severă cu subiecți cu funcție renală normală, clearance-ul sugammadex a scăzut progresiv și $t_{1/2}$ a fost prelungit progresiv cu scăderea funcției renale. Expunerea a fost de 2 ori și respectiv de 5 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată, și respectiv severă. La subiecții cu insuficiență renală severă, concentrațiile de sugammadex nu au mai fost detectabile după 7 zile de la administrarea dozei.

Tabel 8: Un rezumat al parametrilor farmacocinetici ai sugammadex clasificați în funcție de vârstă și funcția renală este prezentat mai jos

Caracteristicile pacientului selectat				Media parametrilor FC prezizibili (CV%)		
Demografice	Funcția renală Clearance-ul creatininei (ml/minut)			Clearance (ml/minut)	Volumul de distribuție la starea de echilibru (l)	Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore)
Adulți	Normală		100	88 (22)	12	2 (21)
40 ani	Insuficiență	Ușoară	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Moderată	30	31 (23)	14	6 (23)
		Severă	10	9 (22)	14	19 (24)
Vârstnici	Normală		80	75 (23)	12	2 (21)
75 ani	Insuficiență	Ușoară	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Moderată	30	31 (23)	14	6 (23)
		Severă	10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescenți	Normală		95	77 (23)	9	2 (22)
15 ani	Insuficiență	Ușoară	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Moderată	29	27 (22)	10	5 (23)
		Severă	10	8 (21)	11	17 (23)
Copii	Normală		51	37 (22)	4	2 (20)
7 ani	Insuficiență	Ușoară	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Moderată	15	11 (22)	4	5 (22)
		Severă	5	3 (22)	5	20 (25)

CV= coeficient de variație

Sex:

Nu au fost observate diferențe legate de sex.

Rasă:

Într-un studiu care a inclus subiecți sănătoși japonezi și caucazieni nu au fost observate diferențe relevante ale parametrilor farmacocinetici. Datele limitate nu indică diferențe în parametri farmacocinetici la persoanele de rasă neagră sau afro-americană.

Greutate corporală:

Analiza de farmacocinetică populațională a pacienților adulți și vârstnici nu a indicat nicio relație relevantă clinic a clearance-ului și volumului de distribuție cu greutatea corporală.

Obezitate:

Într-un studiu clinic, pacienților cu obezitate morbidă li s-a administrat sugammadex 2 mg/kg și 4 mg/kg în funcție de greutatea corporală reală (n = 76) sau greutatea corporală ideală (n = 74). Expunerea la sugammadex a crescut într-o manieră liniară dependentă de doză după administrarea în funcție de greutatea corporală reală sau greutatea corporală ideală. Nu au fost observate diferențe relevante clinic în parametrii farmacocinetici între pacienții cu obezitate morbidă și populația generală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere, toleranța locală sau compatibilitatea cu sângele.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. S-a raportat incompatibilitate fizică cu verapamil, ondansetron și ranitidină.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere și diluare a soluției, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 48 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C și până la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluția a fost efectuată în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2 ml soluție într-un flacon din sticlă tip I, transparentă, închis cu dop gri din cauciuc, cu inel de aluminiu și capsă detașabilă, galbenă, din plastic.
Mărime de ambalaj: 10 flacoane a 2 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Sugammadex Rompharm se poate injecta în linia venoasă a unei perfuzii cu următoarele soluții: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), glucoză 50 mg/ml (5%), clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) și glucoză 25 mg/ml (2,5%), soluție Ringer lactat, soluție Ringer, glucoză 50 mg/ml (5%) în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Linia venoasă trebuie spălată în mod corespunzător (de exemplu cu clorură de sodiu 0,9%) între administrarea Sugammadex Rompharm și alte medicamente.

Utilizare la copii și adolescenți

La copii și adolescenți, Sugammadex Rompharm se poate dilua utilizând soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până la o concentrație de 10 mg/ml (vezi pct. 6.3).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMARUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13906/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2021