Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sugammadex Vivanta 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Sugammadex-Natrium entsprechend 100 mg Sugammadex.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält Sugammadex-Natrium entsprechend 200 mg Sugammadex.
Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält Sugammadex-Natrium entsprechend 500 mg Sugammadex.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml enthält bis zu 9,4 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.
Der pH-Wert liegt zwischen 7 und 8 und die Osmolalität zwischen 300 und 500 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufhebung der durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten neuromuskulären Blockade bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche: Sugammadex wird nur zur routinemäßigen Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade bei Kindern und Jugendlichen von Geburt bis 17 Jahren empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Sugammadex sollte nur von einem Anästhesisten oder unter dessen Aufsicht verabreicht werden. Die Anwendung einer geeigneten neuromuskulären Überwachungstechnik wird empfohlen, um die Erholung der neuromuskulären Blockade zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
Die empfohlene Dosierung von Sugammadex hängt von der Tiefe der aufzuhebenden neuromuskulären Blockade und nicht von der Art der Anästhesie ab.
Sugammadex kann zur Aufhebung verschiedener Tiefen einer Rocuronium- oder Vecuronium-induzierten neuromuskulären Blockade eingesetzt werden:

Erwachsene
Routinemäßige Aufhebung:
Eine Dosierung von 4 mg/kg Sugammadex wird empfohlen, wenn sich die Rocuronium- oder Vecuronium-induzierte neuromuskuläre Blockade auf mindestens 1-2 Post-Tetanic Counts (PTC) erholt hat. Die mittlere Dauer bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 beträgt etwa 3 Minuten (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Dosierung von 2 mg/kg Sugammadex wird empfohlen, wenn die Spontanerholung nach der Rocuronium- oder Vecuronium-induzierten Blockade mindestens T_2 erreicht hat. Die mittlere Dauer bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 beträgt etwa 2 Minuten (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung der empfohlenen Dosierungen für die routinemäßige Aufhebung führt bei Rocuronium-induzierten im Vergleich zu Vecuronium-induzierten neuromuskulären Blockaden zu etwas kürzeren mittleren Erholungswerten des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 (siehe Abschnitt 5.1).

Sofortige Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade:
Falls nach Verabreichung von Rocuronium eine klinische Notwendigkeit zur sofortigen Aufhebung besteht, wird eine Dosierung von 16 mg/kg Sugammadex empfohlen. Wenn 16 mg/kg Sugammadex 3 Minuten nach einer Bolusgabe von 1,2 mg/kg Rocuroniumbromid verabreicht wird, kann eine mittlere Erholungsdauer des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 in etwa 1,5 Minuten erwartet werden (siehe Abschnitt 5.1).
Es liegen keine Daten zur Empfehlung der Anwendung von Sugammadex für eine sofortige Aufhebung einer Vecuronium-induzierten Blockade vor.

Wiederholte Verabreichung von Sugammadex:
Für den seltenen Fall eines postoperativen Wiederauftretens einer neuromuskulären Blockade (siehe Abschnitt 4.4) nach einer initialen Gabe von 2 mg/kg oder 4 mg/kg Sugammadex wird eine erneute Gabe von 4 mg/kg Sugammadex empfohlen. Nach einer zweiten Gabe von Sugammadex sollte der Patient eng überwacht werden, um eine dauerhafte Rückkehr der neuromuskulären Funktion sicherzustellen.

Wiederholte Verabreichung von Rocuronium oder Vecuronium nach Sugammadex:
Zu den Wartezeiten für eine wiederholte Verabreichung von Rocuronium oder Vecuronium nach Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch Sugammadex, siehe Abschnitt 4.4.

Weitere Informationen für spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Die Anwendung von Sugammadex bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Dialyse-Patienten (CrCl <30 ml/min)) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Studien bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion liefern keine hinreichenden Sicherheitsdaten, um die Anwendung von Sugammadex bei diesen Patienten zu stützen (siehe auch Abschnitt 5.1).
Bei leicht bis mittelmäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥30 und <80 ml/min): Die Dosierungsempfehlungen entsprechen denen für Erwachsene ohne Einschränkung der Nierenfunktion.

Ältere Patienten:
Die mediane Erholungsdauer des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 nach Verabreichung von Sugammadex zum Zeitpunkt T_2 im Anschluss an eine Rocuronium-induzierte Blockade betrug bei Erwachsenen (18 - 64 Jahre) 2,2 Minuten, bei älteren Erwachsenen (65 - 74 Jahre) 2,6 Minuten und bei sehr alten Erwachsenen (75 Jahre und älter) 3,6 Minuten. Auch wenn die Erholungszeit bei Älteren tendenziell etwas länger erscheint, sollte den gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene gefolgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Übergewichtige Patienten:
Bei übergewichtigen Patienten, einschließlich krankhaft übergewichtigen Patienten (Body-Mass-Index ≥40 kg/m^2), sollte die Dosierung von Sugammadex auf dem tatsächlichen Körpergewicht basieren. Es gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Daher sollten Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion oder mit eingeschränkter Leberfunktion und gleichzeitiger Gerinnungsstörung mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion: Da Sugammadex vorwiegend renal ausgeschieden wird, sind keine Dosierungsanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche (von Geburt bis 17 Jahre)
Sugammadex Vivanta 100 mg/ml kann auf 10 mg/ml verdünnt werden, um die Dosiergenauigkeit bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen (siehe Abschnitt 6.6).

Routinemäßige Aufhebung:
Eine Dosierung von 4 mg/kg Sugammadex wird zur Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade empfohlen, wenn die Erholung mindestens 1 - 2 Post-Tetanic Counts (PTC) erreicht hat. Eine Dosierung von 2 mg/kg wird zur Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade nach Wiedererlangung von T_2 empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Sofortige Aufhebung:
Eine sofortige Aufhebung wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Art der Anwendung
Sugammadex sollte intravenös als einmalige Bolusinjektion verabreicht werden werden. Die Bolusinjektion sollte zügig (innerhalb von 10 Sekunden) über einen bestehenden intravenösen Zugang verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Sugammadex wurde in klinischen Studien nur als einmalige Bolusinjektion verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie in der anästhesiologischen Praxis nach einer neuromuskulären Blockade üblich, wird empfohlen, Patienten unmittelbar nach der Operation hinsichtlich Nebenwirkungen einschließlich eines Wiederauftretens der neuromuskulären Blockade zu überwachen.

Überwachung der Atemfunktion während der Erholung:
Der Patient muss so lange künstlich beatmet werden, bis eine ausreichende Spontanatmung nach Aufhebung der neuromuskulären Blockade wiederhergestellt ist. Auch wenn der Patient sich vollständig von der neuromuskulären Blockade erholt hat, kann eine künstliche Beatmung nach wie vor erforderlich sein, da andere Arzneimittel, welche in der peri- und postoperativen Phase verwendet wurden, die Atemfunktion einschränken können.
Sollte die neuromuskuläre Blockade nach Extubation erneut auftreten, muss für eine ausreichende künstliche Beatmung gesorgt werden.

Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade:
In klinischen Studien mit Patienten, die mit Rocuronium oder Vecuronium behandelt wurden, und die Sugammadex in einer für die Tiefe der neuromuskulären Blockade empfohlenen Dosis erhielten, wurde eine Inzidenz von 0,20% für das Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade beobachtet (basierend auf neuromuskulärem Monitoring oder klinischen Anzeichen). Die Anwendung von geringeren als den empfohlenen Dosen kann zu einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade nach initialer Aufhebung führen und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Auswirkung auf die Hämostase:
In einer Studie mit Probanden führten Dosierungen von 4 mg/kg und 16 mg/kg Sugammadex zu einer maximalen mittleren Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) um 17 bzw. 22% sowie der Prothrombinzeit (PT) / International Normalized Ratio (INR) um 11 bzw. 22%. Diese begrenzten Verlängerungen der mittleren aPTT und PT / INR waren von kurzer Dauer (≤30 Minuten). Basierend auf der klinischen Datenbank (n = 3.519) und der Auswertung einer spezifischen Studie mit 1.184 Patienten, die wegen einer Hüftfraktur operiert wurden oder bei denen ein großes Gelenk ersetzt werden musste, gab es keinen klinisch relevanten Effekt von 4 mg/kg Sugammadex allein oder in Kombination mit Antikoagulantien auf die Inzidenz von peri- oder postoperativen Blutungskomplikationen.

In *In-vitro*-Tests wurde eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Verlängerung der aPTT und PT) mit Vitamin-K-Antagonisten, unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinoiden, Rivaroxaban und Dabigatran beobachtet. Bei Patienten, die eine routinemäßige postoperative prophylaktische Antikoagulation erhalten, ist diese pharmakodynamische Wechselwirkung klinisch nicht relevant. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Sugammadex bei Patienten in Betracht gezogen wird, die aufgrund eines anamnestisch bekannten oder aktuellen Krankheitszustandes eine therapeutische Antikoagulation erhalten.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko kann nicht ausgeschlossen werden bei Patienten:
- mit angeborenem Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren;
- mit einer anamnestisch bekannten Koagulopathie;
- die Cumarin-Derivate erhalten und eine INR über 3,5 haben;
- die Antikoagulantien anwenden und eine Dosierung von 16 mg/kg Sugammadex erhalten.

Wenn es medizinisch notwendig ist, diesen Patienten Sugammadex zu verabreichen, muss der Anästhesist unter Berücksichtigung von Blutungsepisoden in der Vorgeschichte des Patienten und der Art der geplanten Operation entscheiden, ob der Nutzen das mögliche Risiko für Blutungskomplikationen überwiegt. Wenn Sugammadex diesen Patienten verabreicht wird, wird eine Überwachung der Hämostase und der Gerinnungsparameter empfohlen.

Wartezeiten vor wiederholter Verabreichung neuromuskulär blockierender Substanzen nach Aufhebung der neuromuskulären Blockade mit Sugammadex:

Tabelle 1: Wiederholte Verabreichung von Rocuronium oder Vecuronium nach routinemäßiger Aufhebung der neuromuskulären Blockade (bis zu 4 mg/kg Sugammadex):

Mindestwartezeit	**Neuromuskulär blockierende Substanz und zu verabreichende Dosis**
5 Minuten	1,2 mg/kg Rocuronium
4 Stunden	0,6 mg/kg Rocuronium oder 0,1 mg/kg Vecuronium

Nach erneuter Verabreichung von 1,2 mg/kg Rocuronium innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung von Sugammadex, kann das Einsetzen der neuromuskulären Blockade bis zu ca. 4 Minuten verzögert und die Dauer der neuromuskulären Blockade auf bis zu ca. 15 Minuten verkürzt werden.

Für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird auf Basis pharmakokinetischer Modelle nach einer routinemäßigen Aufhebung der neuromuskulären Blockade mit Sugammadex eine Wartezeit von 24 Stunden vor einer wiederholten Anwendung von 0,6 mg/kg Rocuronium oder 0,1 mg/kg Vecuronium empfohlen. Ist eine kürzere Wartezeit erforderlich, sollte die Rocuronium-Dosis für eine wiederholte neuromuskuläre Blockade 1,2 mg/kg betragen.

Wiederholte Verabreichung von Rocuronium oder Vecuronium nach sofortiger Aufhebung der neuromuskulären Blockade (16 mg/kg Sugammadex):
Für die sehr seltenen Fälle, in denen dies erforderlich sein könnte, wird eine Wartezeit von 24 Stunden vorgeschlagen.

Sollte eine erneute neuromuskuläre Blockade vor Ablauf der empfohlenen Wartezeit erforderlich sein, so wird die Gabe einer **nicht steroidalen neuromuskulär blockierenden Substanz** empfohlen. Die Wirkung einer depolarisierenden neuromuskulär blockierenden Substanz könnte langsamer eintreten als erwartet, da ein erheblicher Anteil der postsynaptischen Nikotinrezeptoren noch immer durch die neuromuskulär blockierende Substanz besetzt sein kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Sugammadex wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepflicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Flache Narkose:
Wurde die neuromuskuläre Blockade in klinischen Studien absichtlich inmitten einer Narkose aufgehoben, so konnten gelegentlich Anzeichen einer flachen Narkose beobachtet werden (Bewegungen, Husten, Grimassieren und Saugen am Endotrachealtubus).
Wird eine neuromuskuläre Blockade während einer Narkose aufgehoben, sollten zusätzliche Dosen eines Anästhetikums und/oder eines Opioids verabreicht werden, falls dies klinisch erforderlich ist.

Ausgeprägte Bradykardie:
In seltenen Fällen wurde ausgeprägte Bradykardie innerhalb von Minuten nach der Anwendung von Sugammadex zur Aufhebung der neuromuskulären Blockade beobachtet. Bradykardie kann gelegentlich zum Herzstillstand führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten während und nach Aufhebung der neuromuskulären Blockade engmaschig auf hämodynamische Veränderungen hin überwacht werden. Sie sollten mit Anticholinergika wie Atropin behandelt werden, wenn eine klinisch relevante Bradykardie beobachtet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Sugammadex wird von der Leber weder metabolisiert noch ausgeschieden. Daher wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt. Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Ist die Einschränkung der Leberfunktion von einer Gerinnungsstörung begleitet, siehe die Informationen zur Auswirkung auf die Hämostase.

Anwendung auf der Intensivstation:
Sugammadex wurde nicht bei Patienten untersucht, die Rocuronium oder Vecuronium in der intensivmedizinischen Anwendung erhielten.

Anwendung zur Aufhebung anderer neuromuskulär blockierender Substanzen als Rocuronium oder Vecuronium:
Sugammadex sollte nicht zur Aufhebung einer Blockade durch **nicht steroidale** neuromuskulär blockierende Substanzen wie z.B. Succinylcholin oder Benzylisochinoline eingesetzt werden. Wegen fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit sollte Sugammadex nicht zur Aufhebung einer Blockade durch andere **steroidale** neuromuskulär blockierende Substanzen als Rocuronium oder Vecuronium eingesetzt werden. Es liegen begrenzt Daten zur Aufhebung einer Pancuronium-induzierten Blockade vor, aber die Anwendung von Sugammadex hierfür wird nicht empfohlen.

Verlängerte Erholungszeit:
Zustände, die mit einer verlängerten Kreislaufzeit einhergehen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Alter (siehe Abschnitt 4.2 zur Dauer bis zur Erholung bei älteren Patienten) oder ödematöse Zustände (z.B. schwere Leberfunktionseinschränkung), können zu einer verlängerten Erholungszeit führen.

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen:
Ärzte sollten auf mögliche Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen) vorbereitet sein und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen treffen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile:
Sugammadex Vivanta enthält bis zu 9,4 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Bindungsaffinität zwischen Sugammadex und anderen Arzneimitteln, präklinischen Studien, klinischen Studien und Simulationen in einem Modell, in dem die pharmakodynamischen Effekte von neuromuskulär blockierenden Substanzen und die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen neuromuskulär blockierenden Substanzen und Sugammadex berücksichtigt werden. Basierend auf diesen Daten sind keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln außer den folgenden zu erwarten:
Bei Toremifen und Fusidinsäure können Wechselwirkungen durch Verdrängung nicht ausgeschlossen werden (es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen durch Einkapselung erwartet).
Bei hormonellen Kontrazeptiva können klinisch relevante Wechselwirkungen durch Einkapselung nicht ausgeschlossen werden (es werden keine Wechselwirkungen durch Verdrängung erwartet).

Wechselwirkungen, die möglicherweise die Wirksamkeit von Sugammadex beeinflussen (Wechselwirkungen durch Verdrängung):
Theoretisch können Rocuronium oder Vecuronium durch Verabreichung bestimmter Arzneimittel nach der Anwendung von Sugammadex aus Sugammadex verdrängt werden. Dies kann ein Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade zur Folge haben. In diesem Fall muss der Patient künstlich beatmet werden. Falls das Arzneimittel, welches die Verdrängung ausgelöst hat, als Infusion verabreicht wurde, sollte diese gestoppt werden. In Situationen, in denen mögliche Wechselwirkungen durch Verdrängung zu erwarten sind, sollten Patienten nach parenteraler Verabreichung eines anderen Arzneimittels, die innerhalb von 7,5 Stunden nach Verabreichung von Sugammadex erfolgt, sorgfältig (für etwa 15 Minuten) hinsichtlich Anzeichen eines Wiederauftretens der neuromuskulären Blockade überwacht werden.

Toremifen:
Bei Toremifen, das eine relativ hohe Bindungsaffinität für Sugammadex besitzt, und bei dem eine relativ hohe Plasmakonzentration auftreten kann, kann eine Verdrängung von Vecuronium oder Rocuronium aus dem Komplex mit Sugammadex auftreten. Kliniker sollten deshalb wissen, dass die Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 daher bei Patienten, die am Tag der Operation Toremifen erhalten haben, verzögert sein kann.

Intravenöse Verabreichung von Fusidinsäure:
Die Verabreichung von Fusidinsäure in der präoperativen Phase kann die Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 verzögern. In der postoperativen Phase wird kein Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade erwartet, da Fusidinsäure über mehrere Stunden infundiert wird und die Blutspiegel über 2 - 3 Tage kumulieren. Zur erneuten Verabreichung von Sugammadex siehe Abschnitt 4.2.

Wechselwirkungen, die möglicherweise die Wirksamkeit anderer Arzneimittel beeinflussen (Wechselwirkungen durch Einkapselung):
Durch Verabreichung von Sugammadex kann die Wirkung bestimmter Arzneimittel aufgrund der Reduktion ihrer (freien) Plasmakonzentration abnehmen. In diesem Fall sollte der Kliniker die erneute Verabreichung desselben Arzneimittels, die Verabreichung eines therapeutisch äquivalenten Arzneimittels (möglichst aus einer anderen Wirkstoffklasse) und/oder nicht-pharmakologische Maßnahmen in Betracht ziehen.

Hormonelle Kontrazeptiva:
Die zu erwartende Wechselwirkung zwischen 4 mg/kg Sugammadex und Gestagen besteht in einer Reduktion der freien Gestagenspiegel (34% der AUC), vergleichbar mit der Reduktion, die beobachtet wird, wenn eine Tagesdosis eines oralen Kontrazeptivums 12 Stunden zu spät eingenommen wird. Dadurch kann es zu einer Wirksamkeitsabschwächung kommen. Bei Östrogenen ist der zu erwartende Effekt geringer. Daher wird die Bolusgabe von Sugammadex äquivalent einer vergessenen Tagesdosis eines **oralen** Kontrazeptivums (entweder kombiniert oder nur Gestagen) angesehen. Wird Sugammadex am selben Tag angewendet, an dem ein orales Kontrazeptivum eingenommen wurde, wird auf die Empfehlungen zum Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme in der Packungsbeilage des oralen Kontrazeptivums verwiesen. Falls **nicht orale** hormonelle Kontrazeptiva angewendet werden, muss die Patientin in den folgenden 7 Tagen eine zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden. Zusätzlich soll auf die Angaben in der Packungsbeilage des Kontrazeptivums verwiesen werden.

Wechselwirkungen aufgrund der anhaltenden Wirkung von Rocuronium oder Vecuronium:
Falls postoperativ Arzneimittel angewendet werden, die eine neuromuskuläre Blockade verstärken, sollte besonders auf ein mögliches Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade geachtet werden. Bitte beachten Sie die Gebrauchsinformation von Rocuronium und Vecuronium bezüglich einer Auflistung von Arzneimitteln, welche die neuromuskuläre Blockade verstärken können. Im Falle des Wiederauftretens einer neuromuskulären Blockade kann es erforderlich sein, den Patienten künstlich zu beatmen und erneut Sugammadex zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinflussung von Labortests:
Im Allgemeinen beeinflusst Sugammadex Labortests nicht. Einzige Ausnahme könnte möglicherweise der Serum-Gestagen-Test sein. Eine Beeinflussung dieses Labortests wird bei einer Sugammadex-Plasmakonzentration von 100 Mikrogramm/ml (Plasmaspitzenspiegel nach Bolusinjektion von 8 mg/kg) beobachtet.
In einer Studie mit Probanden führten Dosierungen von 4 mg/kg und 16 mg/kg Sugammadex zu einer maximalen mittleren Verlängerung der aPTT um 17 bzw. 22% sowie der PT (INR) um 11 bzw. 22%. Diese begrenzten Verlängerungen der mittleren aPTT und PT (INR) waren von kurzer Dauer (≤30 Minuten).
In *In-vitro*-Tests wurde eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Verlängerung der aPTT und PT) mit Vitamin-K-Antagonisten, unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinoiden, Rivaroxaban und Dabigatran beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten auch bei pädiatrischen Patienten beachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Sugammadex liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.
Bei der Anwendung von Sugammadex in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Sugammadex in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien zeigen eine Exkretion von Sugammadex in die Muttermilch. Die orale Resorption von Cyclodextrinen ist im Allgemeinen gering, und nach einmaliger Anwendung in der Stillzeit ist keine Auswirkung auf das gestillte Kind zu erwarten.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sugammadex verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Sugammadex zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität
Die Wirkungen von Sugammadex auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht.
Tierstudien zur Beurteilung der Fertilität ergaben keine schädigenden Wirkungen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Für Sugammadex ist kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheits-Profils
Sugammadex wird zusammen mit neuromuskulär blockierenden Substanzen und Anästhetika bei chirurgischen Patienten angewendet. Daher ist die Kausalität von unerwünschten Ereignissen schwierig zu beurteilen.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei chirurgischen Patienten waren Husten, Luftwegkomplikationen der Anästhesie, Narkosekomplikationen, prozedurale Hypotonie und prozedurale Komplikationen (häufig (≥1/100 bis <1/10)).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Sicherheit von Sugammadex wurde auf Basis der Daten einer Sicherheits-Datenbank von 3 519 Einzelpersonen aus gepoolten Phase-I-III-Studien bewertet. Folgende Nebenwirkungen wurden in Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten gemeldet, die eine Anästhesie und/oder neuromuskulär blockierende Substanzen erhielten (1 078 Patienten unter Sugammadex im Vergleich zu 544 Personen unter Placebo):
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan-Klasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung (Bevorzugte Bezeichnung)**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlich-keitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Luftwegkomplikation der Anästhesie, Narkosekomplikationen (siehe Abschnitt 4.4), Prozedurale Hypotonie, Prozedurale Komplikationen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen:
Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie sind bei einigen Patienten und Probanden aufgetreten (für Informationen zu Probanden siehe unten). In klinischen Studien mit Patienten mit einem operativen Eingriff wurden diese Reaktionen gelegentlich berichtet, und für Berichte nach Markteinführung ist die Häufigkeit unbekannt.

Diese Reaktionen reichten von lokalen Hautreaktionen bis hin zu schwerwiegenden systemischen Reaktionen (d.h. Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock) und sind bei Patienten aufgetreten, die bisher nicht mit Sugammadex behandelt wurden.
Symptome, die mit diesen Reaktionen verbunden sind, können umfassen: Flush, Urtikaria, erythematöser Hautausschlag, (schwerwiegende) Hypotonie, Tachykardie, Schwellung von Zunge, Schwellung des Rachens, Bronchospasmus und obstruktive pulmonale Ereignisse.
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen können tödlich verlaufen.
In Berichten nach dem Inverkehrbringen wurden sowohl bei Sugammadex als auch beim Sugammadex-Rocuronium-Komplex Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Luftwegkomplikation der Anästhesie:
Zu den Luftwegkomplikationen der Anästhesie zählten u. a. Sträuben gegen den Endotrachealtubus, Husten, leichte Abwehrreaktion, Weckreaktionen während der Operation, Husten während der Anästhesie bzw. der Operation, oder mit der Anästhesie assoziiertes spontanes Atmen des Patienten.

Narkosekomplikationen:
Narkosekomplikationen, hinweisend auf ein Wiedereinsetzen der neuromuskulären Funktion, umfassen Bewegung der Gliedmaßen oder des Körpers oder Husten während der Narkose oder während der Operation, Grimassieren oder Saugen am Endotrachealtubus. Siehe Abschnitt 4.4, Flache Narkose.

Prozedurale Komplikationen:
Zu den prozeduralen Komplikationen zählten u.a. Husten, Tachykardie, Bradykardie, Bewegung und erhöhte Herzfrequenz.

Ausgeprägte Bradykardie:
Nach Markteinführung wurden einzelne Fälle ausgeprägter Bradykardie und Bradykardie mit Herzstillstand innerhalb von Minuten nach der Anwendung von Sugammadex beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade:
In klinischen Studien mit Patienten, die mit Rocuronium oder Vecuronium behandelt wurden, und die Sugammadex in einer für die Tiefe der neuromuskulären Blockade empfohlenen Dosis erhielten (n = 2 022), wurde eine Inzidenz von 0,20% für das Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade beobachtet (basierend auf neuromuskulärem Monitoring oder klinischen Anzeichen) (siehe Abschnitt 4.4).

Informationen zu Probanden:
Die Inzidenz von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie untersucht, in der gesunde Probanden bis zu drei Dosen Placebo (n = 76), Sugammadex 4 mg/kg (n = 151) oder Sugammadex 16 mg/kg (n = 148) erhielten. Die Berichte über den Verdacht einer Überempfindlichkeit wurden durch ein verblindetes Gremium beurteilt. Die Inzidenz bestätigter Überempfindlichkeit lag unter Placebo bei 1,3%, unter Sugammadex 4 mg/kg bei 6,6% und unter Sugammadex 16 mg/kg bei 9,5%. Es gab keine Berichte über Anaphylaxien nach Gabe von Placebo oder Sugammadex 4 mg/kg. Es gab einen einzigen bestätigten Fall von Anaphylaxie nach Gabe der ersten Dosis Sugammadex 16 mg/kg (Inzidenz 0,7%). Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Häufigkeit oder einen höheren Schweregrad von Überempfindlichkeit nach wiederholter Gabe von Sugammadex.
In einer früheren Studie mit ähnlichem Design traten drei bestätigte Anaphylaxiefälle auf – alle unter Sugammadex 16 mg/kg (Inzidenz 2,0%).
In den gepoolten Daten aus Phase-I-Studien zählten zu den Nebenwirkungen, die als häufig (≥1/100 bis <1/10) oder sehr häufig (≥1/10) eingestuft wurden und bei Personen unter der Behandlung mit Sugammadex häufiger auftraten als unter Placebo: Dysgeusie (10,1%), Kopfschmerzen (6,7%), Übelkeit (5,6%), Urtikaria (1,7%), Pruritus (1,7%), Schwindelgefühl (1,6%), Erbrechen (1,2%) und Abdominalschmerzen (1,0%).

Zusätzliche Angaben zu besonderen Patientengruppen

Pulmonale Patienten:
Nach Markteinführung und in einer speziellen klinischen Studie an Patienten mit pulmonalen Komplikationen in der Vorgeschichte wurde über Bronchospasmen als mögliche Nebenwirkung berichtet. Wie bei allen Patienten mit pulmonalen Komplikationen in der Vorgeschichte sollte sich der Arzt über das mögliche Auftreten von Bronchospasmen bewusst sein.

Kinder und Jugendliche:
In Studien mit pädiatrischen Patienten von Geburt bis 17 Jahren war das Sicherheitsprofil von Sugammadex (bis zu 4 mg/kg) weitgehend vergleichbar mit dem bei Erwachsenen beobachteten Profil.

Krankhaft übergewichtige Patienten:
In einer eigens angelegten klinischen Studie mit krankhaft übergewichtigen Patienten war das Sicherheitsprofil weitgehend mit dem Profil bei erwachsenen Patienten aus den gepoolten Phase-I-III-Studien vergleichbar (siehe Tabelle 2).

Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung:
In einer Studie an Patienten, die als American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klasse 3 oder 4 eingestuft wurden (Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung oder Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt), war das Nebenwirkungsprofil bei diesen Patienten der ASA-Klassen 3 und 4 weitgehend mit dem bei erwachsenen Patienten aus den gepoolten Phase-I-III-Studien vergleichbar (siehe Tabelle 2). Siehe Abschnitt 5.1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung mit 40 mg/kg ohne signifikante Nebenwirkungen berichtet. In einer humanen Verträglichkeitsstudie wurden Dosierungen von bis zu 96 mg/kg verabreicht. Es wurden weder dosisabhängige noch schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet.
Sugammadex kann durch Hämodialyse mit einem High-Flux-Filter eliminiert werden, aber nicht mit einem Low-Flux-Filter. Klinischen Studien zufolge kann die Plasmakonzentration von Sugammadex durch eine 3- bis 6-stündige Dialysesitzung um bis zu 70% gesenkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote
ATC-Code: V03AB35

Wirkmechanismus:
Sugammadex ist ein modifiziertes Gamma-Cyclodextrin, bei dem es sich um eine selektiv Relaxanz-bindende Substanz handelt. Es bildet mit den neuromuskulär blockierenden Substanzen Rocuronium oder Vecuronium im Plasma einen Komplex, wodurch die Menge der für die Bindung an den nikotinergen Rezeptoren in der neuromuskulären Endplatte zur Verfügung stehenden neuromuskulär blockierenden Substanz reduziert wird. Dies führt zu einer Aufhebung der Rocuronium- oder Vecuronium-induzierten Blockade.

Pharmakodynamische Wirkungen:
In Dosis-Wirkungsstudien wurde Sugammadex in Dosierungen von 0,5 mg/kg bis 16 mg/kg zur Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade (0,6, 0,9, 1,0 und 1,2 mg/kg Rocuroniumbromid mit und ohne Erhaltungsdosis) und einer Vecuronium-induzierten Blockade (0,1 mg/kg Vecuroniumbromid mit und ohne Erhaltungsdosis) zu verschiedenen Zeitpunkten/Tiefen der Blockade eingesetzt. In diesen Studien konnte eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:
Sugammadex kann zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verabreichung von Rocuronium- oder Vecuroniumbromid angewendet werden:

Routinemäßige Aufhebung – tiefe neuromuskuläre Blockade:
In einer pivotalen Studie wurden Patienten randomisiert der Rocuronium- oder Vecuronium-Gruppe zugeteilt. Nach der letzten Dosis von Rocuronium oder Vecuronium wurde bei 1 - 2 PTC in randomisierter Form 4 mg/kg Sugammadex oder 70 Mikrogramm/kg Neostigmin verabreicht. Die Dauer von Beginn der Verabreichung von Sugammadex oder Neostigmin bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 betrug:

Tabelle 3: Dauer (Minuten) von der Verabreichung von Sugammadex oder Neostigmin bei tiefer neuromuskulärer Blockade (1 - 2 PTCs) nach Rocuronium oder Vecuronium bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9

Neuromuskulär blockierende Substanz	Behandlungsart	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Neostigmin (70 Mikrogramm/kg)
Rocuronium N Median (Minuten) Bereich (Range)	 37 2,7 1,2 - 16,1	 37 49,0 13,3 - 145,7
Vecuronium N Median (Minuten) Bereich (Range)	 47 3,3 1,4 - 68,4	 36 49,9 46,0 - 312,7

Routinemäßige Aufhebung – moderate neuromuskuläre Blockade:
In einer anderen pivotalen Studie wurden Patienten randomisiert der Rocuronium- oder Vecuronium-Gruppe zugeteilt.
Nach der letzten Dosis von Rocuronium oder Vecuronium wurden bei Wiederauftreten von T_2 in randomisierter Form 2 mg/kg Sugammadex oder 50 Mikrogramm/kg Neostigmin verabreicht. Die Dauer vom Beginn der Gabe von Sugammadex oder Neostigmin bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9 betrug:

Tabelle 4: Dauer (Minuten) von der Gabe von Sugammadex oder Neostigmin bei Wiederauftreten von T_2 nach Rocuronium oder Vecuronium bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9

Neuromuskulär blockierende Substanz	Behandlungsart	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Neostigmin (50 Mikrogramm/kg)
Rocuronium N Median (Minuten) Bereich (Range)	 48 1,4 0,9 - 5,4	 48 17,6 3,7 - 106,9
Vecuronium N Median (Minuten) Bereich (Range)	 48 2,1 1,2 - 64,2	 45 18,9 2,9 - 76,2

Die Aufhebung der Rocuronium-induzierten neuromuskulären Blockade mit Sugammadex wurde mit der Aufhebung einer Cisatracurium-induzierten neuromuskulären Blockade mit Neostigmin verglichen. Bei Wiederauftreten von T_2 wurde eine Dosis von 2 mg/kg Sugammadex oder 50 Mikrogramm/kg Neostigmin verabreicht.
Sugammadex führte zu einer schnelleren Aufhebung der Rocuronium-induzierten neuromuskulären Blockade verglichen mit der Aufhebung der Cisatracurium-induzierten neuromuskulären Blockade durch Neostigmin:

Tabelle 5: Dauer (Minuten) von der Verabreichung von Sugammadex oder Neostigmin bei Wiederauftreten von T_2 nach Rocuronium oder Cisatracurium bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9

Neuromuskulär blockierende Substanz	Behandlungsart	
	Rocuronium und Sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurium und Neostigmin (50 Mikrogramm/kg)
N Median (Minuten) Bereich (Range)	34 1,9 0,7 - 6,4	39 7,2 4,2 - 28,2

Für die sofortige Aufhebung:
Es wurde die Erholungsdauer einer Succinylcholin-induzierten neuromuskulären Blockade (1 mg/kg) mit der Sugammadex-induzierten Erholung (16 mg/kg, nach 3 Minuten) aus einer Rocuronium-induzierten neuromuskulären Blockade (1,2 mg/kg) verglichen.

Tabelle 6: Dauer (Minuten) von der Verabreichung von Rocuronium und Sugammadex oder Succinylcholin bis zur Erholung auf einen T_1-Wert von 10%

Neuromuskulär blockierende Substanz	Behandlungsart	
	Rocuronium und Sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholin (1 mg/kg)
N Median (Minuten) Bereich (Range)	55 4,2 3,5 - 7,7	55 7,1 3,7 - 10,5

Eine Auswertung gepoolter Daten hat die folgenden Erholungszeiten bei Gabe von 16 mg/kg Sugammadex nach 1,2 mg/kg Rocuronium ergeben:

Tabelle 7: Dauer (Minuten) von der Verabreichung von Sugammadex 3 Minuten nach Rocuronium bis zur Erholung des T_4/T_1-Verhältnisses auf 0,9, 0,8 oder 0,7

	T_4/T_1 auf 0,9	T_4/T1 auf 0,8	T_4/T_1 auf 0,7
N	65	65	65
Median (Minuten)	1,5	1,3	1,1
Bereich (Range)	0,5 - 14,3	0,5 - 6,2	0,5 - 3,3

Eingeschränkte Nierenfunktion:
In zwei offenen Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Sugammadex bei Patienten mit und ohne schwere Einschränkung der Nierenfunktion verglichen, die einen operativen Eingriff hatten. In einer Studie wurde Sugammadex nach einer Rocuronium-induzierten Blockade bei 1 - 2 PTC (4 mg/kg; n = 68) verabreicht, in der anderen Studie wurde Sugammadex mit Wiedererlangung von T_2 (2 mg/kg; n = 30) gegeben. Die Erholung nach Blockade dauerte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geringfügig länger als bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung. In diesen Studien gab es bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Berichte über eine neuromuskuläre Restblockade oder ein Wiederauftreten einer neuromuskulären Blockade.

Krankhaft übergewichtige Patienten:
Eine Studie mit 188 Patienten, die als krankhaft übergewichtig diagnostiziert waren, untersuchte die Zeit bis zur Erholung aus moderater oder tiefer, durch Rocuronium oder Vecuronium induzierter neuromuskulärer Blockade. Die Patienten erhielten entsprechend der Tiefe der Blockade 2 mg/kg oder 4 mg/kg Sugammadex, randomisiert doppelblind entweder gemäß tatsächlichem oder idealisiertem Körpergewicht dosiert. Über die Tiefe der Blockade und die neuromuskulär blockierende Substanz gepoolt, war die mediane Zeit bis zur Erholung auf ein Train-of-four-(TOF)-Verhältnis ≥0,9 bei Patienten, bei denen nach tatsächlichem Körpergewicht dosiert wurde (1,8 Minuten), statistisch signifikant (p <0,0001) kürzer als bei Patienten, bei denen nach idealisiertem Körpergewicht dosiert wurde (3,3 Minuten).

Kinder und Jugendliche:
<u>Im Alter von 2 bis < 17 Jahren:</u>
Eine Studie mit 288 Patienten im Alter von 2 bis <17 Jahren untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Sugammadex im Vergleich zu Neostigmin als Mittel zur Aufhebung einer, durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten, neuromuskulären Blockade. Die Erholung aus einer moderaten Blockade auf ein Train-of-four-(TOF)-Verhältnis ≥0,9 war bei der Gruppe mit Sugammadex 2 mg/kg signifikant schneller als bei der Gruppe mit Neostigmin (geometrisches Mittel von 1,6 Minuten bei Sugammadex 2 mg/kg und 7,5 Minuten bei Neostigmin; Verhältnis der geometrischen Mittel 0,22; 95% Konfidenzintervall 0,16 - 0,32; p <0,0001). Sugammadex 4 mg/kg erreichte die Aufhebung einer tiefen Blockade mit einem geometrischen Mittel von 2,0 Minuten, vergleichbar mit den Ergebnissen bei Erwachsenen. Diese Effekte waren über alle beobachteten Altersklassen (2 bis <6; 6 bis < 12; 12 bis <17 Jahre) sowie für Rocuronium und Vecuronium konsistent. Siehe Abschnitt 4.2.

<u>Von Geburt bis < 2 Jahre</u>:
Eine Studie mit 145 Patienten von Geburt bis < 2 Jahre untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Sugammadex im Vergleich zu Neostigmin als Mittel zur Aufhebung einer, durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten, neuromuskulären Blockade. Die Zeit bis zur neuromuskulären Erholung aus einer moderaten Blockade war bei Teilnehmern, die mit Sugammadex 2 mg/kg behandelt wurden, im Vergleich zu Neostigmin signifikant kürzer (p = 0,0002) (Median 1,4 Minuten für Sugammadex 2 mg/kg und 4,4 Minuten für Neostigmin; Hazard-Ratio = 2,40, 95%-KI: 1,37; 4,18). Sugammadex 4 mg/kg erreichte eine schnelle neuromuskuläre Erholung aus einer tiefen Blockade mit einem Median von 1,1 Minuten. Diese Effekte waren für alle untersuchten Alterskohorten (Geburt bis 27 Tage; 28 Tage bis < 3 Monate; 3 Monate bis < 6 Monate und 6 Monate bis < 2 Jahre) konsistent. Siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung:
Eine Studie mit 331 Patienten, die als ASA-Klasse 3 oder 4 eingestuft wurden, untersuchte die Inzidenz von behandlungsbedingten Arrhythmien (Sinusbradykardie, Sinustachykardie oder andere Herzrhythmusstörungen) nach Verabreichung von Sugammadex.
Bei Patienten, die Sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg oder 16 mg/kg) erhielten, war die Inzidenz behandlungsbedingter Arrhythmien weitgehend mit dem bei Neostigmin (50 Mikrogramm/kg bis

zu 5 mg Maximaldosis) + Glycopyrrolat (10 Mikrogramm/kg bis zu 1 mg Maximaldosis) vergleichbar. Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten der ASA-Klassen 3 und 4 war weitgehend mit dem bei erwachsenen Patienten aus den gepoolten Phase-I-III-Studien vergleichbar. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Sugammadex wurden anhand der Gesamtsumme der Konzentrationen von nicht im Komplex gebundenem und im Komplex gebundenem Sugammadex berechnet. Es wird angenommen, dass die pharmakokinetischen Parameter wie Clearance und Verteilungsvolumen für nicht im Komplex gebundenes und im Komplex gebundenes Sugammadex bei anästhesierten Patienten identisch sind.

Verteilung:
Das ermittelte Steady-State-Verteilungsvolumen von Sugammadex beträgt bei erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 11 bis 14 Liter (basierend auf konventioneller, nicht kompartimentierter pharmakokinetischer Analyse). *In-vitro*-Studien mit menschlichem Plasma und Vollblut von Männern zeigten, dass weder Sugammadex noch der Komplex aus Sugammadex und Rocuronium an Plasmaproteine oder Erythrozyten bindet.
Sugammadex besitzt bei Verabreichung als i.v. Bolus in Dosierungen von 1 bis 16 mg/kg eine lineare Kinetik.

Biotransformation:
In präklinischen und klinischen Studien wurde nur die renale Exkretion der unveränderten Substanz als Eliminationsweg festgestellt; Metaboliten von Sugammadex wurden nicht beobachtet.

Elimination:
Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Sugammadex beträgt bei anästhesierten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 2 Stunden und die geschätzte Plasma-Clearance etwa 88 ml/min. Eine Mengenbilanzstudie zeigte, dass >90% der Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden wird. 96% der Dosis wird über den Urin ausgeschieden, davon mindestens 95% unverändert. Über die Fäzes oder die Ausatemluft wurden weniger als 0,02% der Dosis ausgeschieden. Die Verabreichung von Sugammadex an gesunde Probanden ergab eine erhöhte renale Elimination des komplexierten Rocuroniums.

Spezielle Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten:
In einer Pharmakokinetikstudie, in der Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Patienten mit normaler Nierenfunktion verglichen wurden, waren die Plasma-Konzentrationen von Sugammadex in der ersten Stunde nach Verabreichung vergleichbar; danach sank die Konzentration bei der Kontrollgruppe schneller ab. Die Sugammadex-Gesamtexposition war verlängert, was bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer 17-fach höheren Exposition führte. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind geringe Konzentrationen von Sugammadex noch mindestens 48 Stunden nach Verabreichung nachweisbar.
In einer zweiten Studie wurden Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit normaler Nierenfunktion verglichen; dabei kam es mit fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung zu einer zunehmenden Verringerung der Clearance von Sugammadex und zu einer zunehmenden Verlängerung der $t_{1/2}$. Die Exposition war bei Teilnehmern mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion 2-fach und mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion 5-fach erhöht. Die Konzentrationen von Sugammadex lagen bei Teilnehmern mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion sieben Tage nach Gabe unter der Nachweisgrenze.

Tabelle 8: Eine Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Sugammadex nach Altersgruppe und Nierenfunktionsstatus ist im Folgenden dargestellt:

Ausgewählte Patienten-Merkmale				**Mittlere zu erwartende PK-Parameter (CV*%)**		
Demographische Angaben Alter Körpergewicht	**Nierenfunktion Kreatinin-Clearance [ml/min]**			**Clearance [ml/min]**	**Verteilungsvolumen im Steady State [l]**	**Eliminations-Halbwertszeit [h]**
Erwachsene	Normal		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 Jahre 75 kg	Eingeschränkt	Leicht	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Mäßig	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Schwer	10	8.9 (27)	16	23 (27)
Ältere Patienten	Normal		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 Jahre 75 kg	Eingeschränkt	Leicht	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Mäßig	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Schwer	10	8.9 (28)	16	23 (27)
Jugendliche	Normal		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 Jahre 56 kg	Eingeschränkt	Leicht	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Mäßig	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Schwer	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Mittlere Kindheit	Normal		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 Jahre 28 kg	Eingeschränkt	Leicht	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Mäßig	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Schwer	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Frühe Kindheit	Normal		37	22(26)	3,4	2,1 (24)
3,5 Jahre 15 kg	Eingeschränkt	Leicht	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Mäßig	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Schwer	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Kleinkind	Normal		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 Jahre 11 kg	Eingeschränkt	Leicht	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Mäßig	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Schwer	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Säugling	Normal		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 Monate 7,9 kg	Eingeschränkt	Leicht	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Mäßig	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Schwer	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Neugeborenes	Normal		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 Tage 3,8 kg	Eingeschränkt	Leicht	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Mäßig	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)

	änkt					
		Schwer	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*CV = Variationskoeffizient – Coefficient of Variation (%)

Geschlecht:
Es wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt.

Ethnische Herkunft:
In einer Studie mit gesunden japanischen und kaukasischen Probanden wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Begrenzte Daten lassen nicht auf Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter von Schwarzen Menschen oder Afroamerikanern schließen.

Körpergewicht:
Eine Populations-Pharmakokinetik-Analyse mit Erwachsenen und älteren Patienten zeigte keinen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen der Clearance, dem Verteilungsvolumen und dem Körpergewicht.

Übergewicht:
In einer Studie mit krankhaft übergewichtigen Patienten, wurden 2 mg/kg und 4 mg/kg Sugammadex entweder gemäß tatsächlichem (n = 76) oder idealisiertem Körpergewicht (n = 74) dosiert. Die Sugammadex-Exposition stieg nach Gabe gemäß tatsächlichem oder idealisiertem Körpergewicht in dosisabhängiger, linearer Weise. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter zwischen krankhaft übergewichtigen Patienten und der Allgemeinbevölkerung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität, lokalen Verträglichkeit oder Blutverträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Sugammadex wird bei den in präklinischen Studien untersuchten Spezies rasch eliminiert, allerdings wurden Rückstände in den Knochen und Zähnen heranwachsender Ratten gefunden. Präklinische Untersuchungen an jungen erwachsenen und vollentwickelten Ratten zeigen, dass Sugammadex die Zahnfarbe oder die Knochenqualität sowie deren Struktur oder Stoffwechsel nicht nachteilig beeinflusst. Sugammadex hat keine Wirkung auf die Frakturheilung oder die Knochenneubildung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 37% (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es wurde über physikalische Inkompatibilität mit Verapamil, Ondansetron und Ranitidin berichtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung für 48 Stunden bei 5°C bis 25°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Zubereitung sofort verwendet werden.
Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Injektionslösung in Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Chlorbutylgummi-Stopfen und einem Aluminium-Flip-off-Siegel mit grüner Kunststoffscheibe.
5 ml Injektionslösung in Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Chlorbutylgummi-Stopfen und einem Aluminium-Flip-off-Siegel mit hellblauer Kunststoffscheibe.

Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen mit 2 ml oder 10 Durchstechflaschen mit 5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sugammadex Vivanta kann in den intravenösen Anschluss einer laufenden Infusion mit den folgenden Infusionslösungen injiziert werden: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), Glucose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose 25 mg/ml (2,5 %), Ringer-Laktat-Lösung, Ringer-Lösung, Glucose 50 mg/ml (5 %) in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %).

Der Infusionsschlauch soll zwischen der Gabe von Sugammadex Vivanta und der von anderen Arzneimitteln ausreichend gespült werden (z. B. mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)).

Anwendung bei pädiatrischen Patienten
Bei pädiatrischen Patienten kann Sugammadex Vivanta mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) auf 10 mg/ml verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vivanta Generics s.r.o.
Trtinová 260/1
196 00 Cakovice, Praha 9
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

7004391.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

04/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig