

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сугамадекс Ромфарм 100 mg/ml инжекционен разтвор
Sugammadex Rompharm 100 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа сугамадекс натрий (sugammadex sodium), еквивалентен на 100 mg сугамадекс.
Всеки флакон от 2 ml съдържа сугамадекс натрий, еквивалентен на 200 mg сугамадекс.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки ml съдържа до 9,7 mg натрий (вж. точка 4.4).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър и безцветен до светложълт разтвор, свободен от видими частици.

Нивото на pH е между 7 и 8 и осмоалитетата е между 300 и 500 mOsm/kg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210209
Разрешение №	КГ.ММ.ПР. 55347
Освободен от	21. 07. 2021

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или векуроний при възрастни.

При педиатричната популация: сугамадекс се препоръчва само за рутинно възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, при деца и юноши на възраст от 2 до 17 г.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Сугамадекс трябва да се прилага само от или под наблюдението на анестезиолог. Препоръчва се прилагането на подходяща невромускулна техника на наблюдение, за да се проследява възстановяването от невромускулната блокада (вж. точка 4.4).

Препоръчваната доза сугамадекс зависи от степента на невромускулна блокада, от която пациентът трябва да се възстанови.

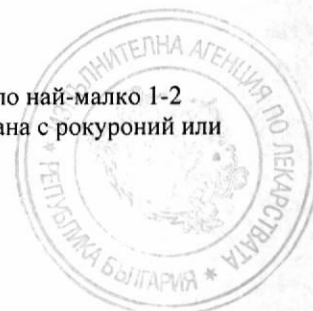
Препоръчваната доза не зависи от анестетичния режим.

Сугамадекс може да се прилага за възстановяване от различни нива на невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или векуроний:

Възрастни

Рутинно възстановяване:

Препоръчва се доза 4 mg/kg сугамадекс, ако възстановяването е достигнало най-малко 1-2 посттетанични потрепвания (ПТС) след невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или



векуроний. Медианата на времето до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 е около 3 минути (вж. точка 5.1).

Препоръчва се доза 2 mg/kg сугамадекс, ако е настъпило спонтанно възстановяване най-малко до повторната поява на T_2 след невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или векуроний. Медианата на времето до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 е около 2 минути (вж. точка 5.1).

Незабавно възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний:

При клинична необходимост от незабавно възстановяване след прилагане на рокуроний се препоръчва доза 16 mg/kg сугамадекс. Когато 16 mg/kg сугамадекс се прилага 3 минути след болус доза 1,2 mg/kg рокурониев бромид, може да се очаква медиана на времето до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 около 1,5 минути (вж. точка 5.1).

Няма данни, за да се препоръчва приложението на сугамадекс за незабавно възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с векуроний.

Повторно прилагане на сугамадекс:

При изключителни обстоятелства на повторна поява на невромускулна блокада след операция (вж. точка 4.4), след първоначална доза 2 mg/kg или 4 mg/kg сугамадекс се препоръчва повторно прилагане на доза сугамадекс. След повторно прилагане на доза сугамадекс, пациентът трябва да се наблюдава внимателно, за да се установи трайното възстановяване на невромускулната функция.

Повторно прилагане на рокуроний или векуроний след сугамадекс:

За периодите на изчакване до повторното прилагане на рокуроний или векуроний след възстановяване със сугамадекс вижте точка 4.4.

Допълнителна информация за специални популации

Бъбречно увреждане:

Приложението на сугамадекс при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (включително пациенти, нуждаещи се от диализа ($CrCl < 30$ ml/min)) не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проучванията при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане не предоставят достатъчно информация в подкрепа на безопасната употреба на сугамадекс при тези пациенти (вж. също точка 5.1).

При лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс >30 и <80 ml/min): препоръките за дозиране са същите като тези за възрастни без бъбречно увреждане.

Пациенти в старческа възраст:

След прилагане на сугамадекс при повторна поява на T_2 след невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, медианата на времето до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 при възрастни (18-64 години) е 2,2 минути, при пациенти в старческа възраст (65-74 години), то е 2,6 минути, а при пациенти на възраст 75 години или повече, то е 3,6 минути. Въпреки че възстановяването при пациентите в старческа възраст е по-бавно, трябва да се спазва същата препоръка за дозиране като за възрастни (вж. точка 4.4).

Пациенти със затлъстяване:

При пациенти със затлъстяване, включително пациенти с болестно затлъстяване (индекс на телесната маса > 40 kg/m²), дозата сугамадекс трябва да бъде базирана върху действителното телесно тегло. Трябва да се спазват същите препоръки за дозиране като за възрастни.

Чернодробно увреждане:

Не са провеждани проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Приложението на сугамадекс трябва да се обмисли внимателно при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или когато чернодробното увреждане е придружено с нарушения в кръвосъсирването (вж. точка 4.4).



При леко до умерено чернодробно увреждане: тъй като сугамадекс се отделя главно през бъбреците, не е необходима промяна в дозировката.

Педиатрична популация

Данните за педиатричната популация са ограничени (само едно проучване за възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, при повторна поява на T₂).

Деца и юноши:

При **рутинно** възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, при повторна поява на T₂ при деца и юноши (2-17 години) се препоръчва 2 mg/kg сугамадекс. Сугамадекс Ромфарм 100 mg/ml може да се разрежда до 10 mg/ml, за да се увеличи точността на дозиране в педиатричната популация (вж. точка 6.6).

Други ситуации на рутинно възстановяване не са проучвани и следователно не се препоръчват до събирането на повече данни.

Незабавно възстановяване при деца и подрастващи не е проучвано и следователно не се препоръчва до събирането на повече данни.

Новородени и малки деца:

Съществува само ограничен опит с приложението на сугамадекс при малки деца (30 дни до 2 години), а новородените (по-малко от 30 дни) не са проучвани. Следователно приложението на сугамадекс при новородени и малки деца не се препоръчва до събирането на повече данни.

Начин на приложение

Сугамадекс трябва да се прилага интравенозно като еднократна болус инжекция. Болус инжекцията трябва да се прилага бързо, до 10 секунди в съществуваща интравенозна система (вж. точка 6.6). По време на клинични изпитвания сугамадекс е прилаган само като еднократна болус инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Според обичайната практика след анестезия, след невромускулна блокада, се препоръчва наблюдение на пациента за нежелани събития в периода непосредствено след операцията, включително за повторна поява на невромускулна блокада.

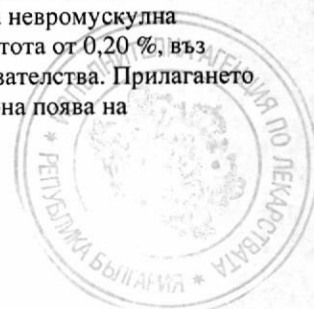
Наблюдение на дихателната функция по време на възстановяване:

При пациентите е задължително поддържане на вентилацията до възстановяване на адекватно спонтанно дишане след възстановяване от невромускулна блокада. Дори ако възстановяването от невромускулна блокада е пълно, други лекарствени продукти, използвани в пери-и постоперативния период, могат да потиснат дихателната функция и следователно все още може да се налага поддържане на вентилацията.

Ако невромускулната блокада се появи отново след екстубация, трябва да бъде осигурена адекватна вентилация.

Повторна поява на невромускулна блокада:

В клинични проучвания при участници, лекувани с рокуроний или векуроний, където сугамадекс се прилага използвайки доза, определена спрямо степента на невромускулна блокада, е наблюдавана повторна поява на невромускулна блокада с честота от 0,20 %, въз основа на наблюдение на невромускулната функция или клинични доказателства. Прилагането на по-ниски дози от препоръчителните може да повиши риска от повторна поява на



невромускулна блокада след първоначалното възстановяване и не се препоръчва (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

Ефект върху хемостазата:

При проучване при здрави доброволци дозите от 4 mg/kg и 16 mg/kg сугамадекс водят до максимално средно удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), съответно със 17 и 22% и на протромбиновото време, международното нормализирано отношение [PT(INR)], съответно с 11 и 22%. Тези ограничени средни стойности на удължаване на aPTT и PT(INR) са с кратка продължителност (< 30 минути). Въз основа на клиничната база данни (N=3 519) и на специфично проучване при 1 184 пациенти, претърпели фрактура на бедрената кост/тежка операция за смяна на става, не се наблюдава клинично значим ефект на сугамадекс 4 mg/kg, самостоятелно или в комбинация с антикоагуланти, върху честотата на пери-или постоперативни усложнения, свързани с кървене.

При in vitro опити е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие (удължаване на aPTT и PT) с антагонисти на витамин К, нефракциониран хепарин, нискомолекулни хепариноиди, ривароксабан и дабигатран. При пациенти, получаващи стандартна постоперативна профилактична антикоагулация това фармакодинамично взаимодействие не е от клинично значение. Приложението на сугамадекс трябва да се обмисли внимателно при пациенти на терапевтична антикоагулация за вече съществуващо или коморбидно заболяване.

Не е изключен повишен риск от кървене при пациенти:

- с наследствен дефицит на витамин К-зависими кръвосъсирващи фактори;
- с вече съществуващи коагулопатии;
- на лечение с кумаринови производни и с INR над 3,5;
- които употребяват антикоагуланти и получават доза 16 mg/kg сугамадекс.

При наличие на медицинско показание за прилагане на сугамадекс при тези пациенти е необходимо анестезиологът да реши дали ползите надвишават вероятния риск от усложнения, свързани с кървене, вземайки под внимание анамнезата на пациентите за епизоди на кървене и вида на планираната операция. Ако се прилага сугамадекс при тези пациенти е препоръчително да се следят параметрите на хемостазата и коагулация.

Периоди на изчакване до повторното прилагане на средства, блокиращи невроромускулното предаване, след възстановяване със сугамадекс:

Таблица 1: Повторно прилагане на рокуроний или векуроний след рутинно възстановяване (до 4 mg/kg сугамадекс):

Минимален период на изчакване	НМБА и доза на прилагане
5 минути	1,2 mg/kg рокуроний
4 часа	0,6 mg/kg рокуроний или 0,1 mg/kg векуроний

Началото на действие на невроромускулната блокада може да бъде удължено до приблизително 4 минути и продължителността ѝ да бъде съкратена до приблизително 15 минути след повторно прилагане на рокуроний 1,2mg/kg в рамките на 30 минути след прилагане на сугамадекс.

Въз основа на ФК моделиране, препоръчителният период на изчакване при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане за повторно прилагане на 0,6 mg/kg рокуроний или 0,1 mg/kg векуроний, след рутинно възстановяване със сугамадекс, трябва да бъде 24 часа. Ако се изисква по-кратко изчакване, дозата рокуроний за следващата невроромускулна блокада трябва да бъде 1,2mg/kg.

Повторно прилагане на рокуроний или векуроний след незабавно възстановяване (16 mg/kg сугамадекс): за много редките случаи, когато това може да се изисква, се препоръчва период на изчакване 24 часа.

Ако се налага невроромускулна блокада преди изтичането на препоръчителния период на



изчакаване, трябва да се използва **нестероиден невромускулен блокер**. Началото на действие на деполаризиращия невромускулен блокер може да бъде по-забавено от очакваното, тъй като значителна част от постсинаптичните никотинови рецептори могат да бъдат все още заети от невромускулния блокер.

Бъбречно увреждане:

Не се препоръчва употребата на сугамадекс при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, включително пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 5.1).

Лека анестезия :

Когато пациенти умишлено са възстановявани от невромускулна блокада по време на анестезия при клинични изпитвания, в отделни случаи са забелязани признаци на лека анестезия (движение, кашляне, гримаси и смучене на трахеалната тръба).

Ако пациент бъде възстановен от невромускулна блокада по време на анестезия, трябва да се приложи допълнителна доза анестетик и/или опиоид според клиничните показания.

Изразена брадикардия:

В редки случаи се наблюдава изразена брадикардия в рамките на минути след прилагане на сугамадекс за възстановяване от невромускулна блокада. В отделни случаи брадикардията може да доведе до сърдечен арест (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат стриктно мониторирани за хемодинамични промени по време на и след възстановяване от невромускулната блокада. Ако се наблюдава клинично значима брадикардия трябва да се приложи лечение с антихолинергични средства като атропин.

Чернодробно увреждане:

Сугамадекс не се метаболизира или екскретира чрез черния дроб, поради това не са провеждани конкретни проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане трябва да се третират с повишено внимание. В случай на чернодробно увреждане, придружено с нарушения в кръвосъсирването, вижте информацията за ефект върху хемостазата.

Приложение в интензивното отделение:

Сугамадекс не е проучван при пациенти, на които са прилагани рокуроний или векуроний в интензивното отделение.

Приложение при възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с блокери, различни от рокуроний или векуроний:

Сугамадекс не трябва да се прилага за възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с **нестероидни** невромускулни блокери, като съединения на сукцинилхолин или бензилизохинолин.

Сугамадекс не трябва да се прилага за възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана със **стероидни** невромускулни блокери, различни от рокуроний или векуроний, тъй като за такива случаи няма данни за ефикасност и безопасност. Налични са ограничени данни за възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с панкуроний, но се препоръчва сугамадекс да не се прилага в такъв случай.

Забавено възстановяване:

Състояния, свързани със забавено кръвообращение, като сърдечно заболяване, напреднала възраст (вж. точка 4.2 за времето до възстановяване при пациенти в старческа възраст) или едематозно състояние (напр. тежка степен на чернодробно увреждане), могат да бъдат свързани с по-дълги периоди на възстановяване.

Реакции на свръхчувствителност към лекарството:



Клиницистите трябва да бъдат подготвени за възможни реакции на свръхчувствителност към лекарството (включително анафилактични реакции) и да вземат необходимите предпазни мерки (вж. точка 4.8).

Натрий:

Този лекарствен продукт съдържа до 9,7 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,5% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Информацията в тази точка се базира върху афинитета на свързване между сугамадекс и други лекарствени продукти, неклинични експерименти, клинични проучвания и симулации, използващи модел, който взема предвид фармакодинамичния ефект на невромускулните блокери и фармакокинетичното взаимодействие между невромускулните блокери и сугамадекс. На база на тези данни, не се очаква клинично значимо фармакодинамично взаимодействие с други лекарствени продукти, с изключение на следните:

При торемифен и фузидова киселина не могат да се изключат взаимодействия с изместване (не се очакват клинично значими взаимодействия със захващане).

При хормоналните контрацептиви не може да се изключи клинично значимо взаимодействие със захващане (не се очакват взаимодействия с изместване).

Взаимодействия, потенциално засягащи ефикасността на сугамадекс (взаимодействия с изместване):

Поради прилагането на определени лекарствени продукти след сугамадекс, рокуроний или векуроний теоретично могат да бъдат изместени от сугамадекс. В резултат може да се наблюдава повторна поява на невромускулна блокада. В такъв случай пациентът трябва да бъде вентилиран. Прилагането на лекарствения продукт, който е причинил изместването, трябва да бъде прекратено в случай на инфузия. В ситуации, в които може да се предвидят потенциални взаимодействия с изместване, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на повторна поява на невромускулна блокада (приблизително до 15 минути) след парентерално приложение на друг лекарствен продукт, появяващи се в периода от 7,5 часа след прилагане на сугамадекс.

Торемифен:

При торемифен, който има сравнително висок афинитет за свързване със сугамадекс и който може да присъства в сравнително високи плазмени концентрации, може да се прояви известно изместване на векуроний или рокуроний от комплекса със сугамадекс. Следователно клиницистът трябва да бъде наясно, че възстановяването на съотношението T_4/T_1 до 0,9 може да бъде забавено при пациенти, които са получили торемифен в деня на операцията.

Интравенозно приложение на фузидова киселина:

Прилагането на фузидова киселина в предоперативната фаза може да доведе до забавяне на възстановяването на съотношението T_4/T_1 до 0,9. Не се очаква повторна поява на невромускулна блокада в постоперативната фаза, тъй като скоростта на инфузия на фузидовата киселина покрива период от няколко часа и нивата в кръвта са кумулативни за 2-3 дни. За повторно прилагане на сугамадекс, вижте точка 4.2.

Взаимодействия, потенциално засягащи ефикасността на други лекарствени продукти (взаимодействия със захващане):

Поради прилагането на сугамадекс, ефективността на определени лекарствени продукти може да бъде понижена поради понижаване на (свободните) плазмени концентрации. Ако се наблюдава такава ситуация, се препоръчва клиницистът да обмисли повторното прилагане на лекарствения продукт, прилагането на терапевтично еквивалентен лекарствен продукт (за предпочитане от различен химичен клас) и/или подходящи немедикаментозни интервенции.

Хормонални контрацептиви:



Взаимодействието между 4 mg/kg сугамадекс и прогестоген се очаква да доведе до намаляване на експозицията на прогестоген (34 % от AUC), подобно на намаляването, наблюдавано, когато дневна доза перорален контрацептив се приема 12 часа по-късно, което може да доведе до понижаване на ефективността. При естрогените се очаква ефектът да е по-слаб. Следователно прилагането на болус доза сугамадекс се счита за еквивалентно на една пропусната дневна доза **перорални** стероидни контрацептиви (комбинирани или само прогестоген). Ако сугамадекс се прилага в същия ден, в който се приема и перорален контрацептив, трябва да се прегледат съветите за пропусната доза в листовката за пациента на пероралния контрацептив. В случай на прилагане на хормонални контрацептиви, които **не са перорални**, пациентът трябва да използва допълнителен нехормонален контрацептивен метод през следващите 7 дни и да прегледа съветите в листовката за пациента на продукта.

Взаимодействия, дължащи се на продължителния ефект на рокуроний или векуроний:

Когато в постоперативния период се използват лекарствени продукти, които потенцират невромускулна блокада, трябва да се обърне особено внимание на възможността за повторна поява на невромускулна блокада. Моля, вижте в листовката на рокуроний или векуроний списъка на конкретните лекарствени продукти, които потенцират невромускулна блокада. В случай на повторна поява на невромускулна блокада, пациентът може да се нуждае от механична вентилация и повторно прилагане на сугамадекс (вж. точка 4.2).

Влияние върху лабораторни изследвания:

Сугамадекс по принцип не влияе върху лабораторни изследвания, с вероятното изключение на теста за серумни нива на прогестерон. Наблюдавано е влияние върху този тест при плазмени концентрации на сугамадекс 100 микрограма/ml (пиково плазмено ниво след 8 mg/kg болус инжекция).

При проучване при здрави доброволци дозите от 4 mg/kg и 16 mg/kg сугамадекс водят до максимално средно удължаване на aPTT, съответно с 17 и 22% и на PT(INR), съответно с 11 и 22 %. Тези ограничени средни стойности на удължаване на aPTT и PT(INR) са с кратка продължителност (< 30 минути).

При *in vitro* опити е наблюдавано фармакодинамично взаимодействие (удължаване на aPTT и PT) с антагонисти на витамин К, нефракциониран хепарин, нискомолекулни хепариноиди, ривароксабан и дабигатран (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията. Горепосочените взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва също да бъдат взети под внимание при педиатричната популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

За сугамадекс няма клинични данни за експозиция по време на бременност. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Прилагането на сугамадекс при бременни жени изисква повишено внимание.

Кърмене

Не е известно дали сугамадекс се екскретира в кърмата. Експерименталните проучвания при животни показват екскреция на сугамадекс в млякото. Пероралната абсорбция на циклодекстрини по принцип е ниска и не се очаква влияние върху кърмачето след прилагане на еднократна доза при кърмачката.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със сугамадекс, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет



Не е проучвано влиянието на сугамадекс върху фертилитета при хора. Проучвания при животни за оценка на фертилитета не показват вредно влияние.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Сугамадекс Ромфарм да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сугамадекс се прилага едновременно с невромускулни блокери и анестетици при хирургични пациенти. Следователно е трудно да се оцени причинно-следствената връзка с нежеланите събития.

Най-често докладваните нежелани реакции при хирургични пациенти са кашлица, усложнения на дихателните пътища в резултат на анестезията, усложнения по време на анестезия, хипотония в резултат на процедурата и усложнения в резултат на процедурата (Чести ($> 1/100$ до $< 1/10$)).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Безопасността на сугамадекс е оценена при 3 519 отделни участници в базата данни от сборни изпитвания за безопасност фази I-III. Съобщени са следните нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания, където участниците получават анестезия и/или невромускулни блокери (1078 участници, изложени на сугамадекс спрямо 544 на плацебо):
[Много чести ($> 1/10$); чести ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)]

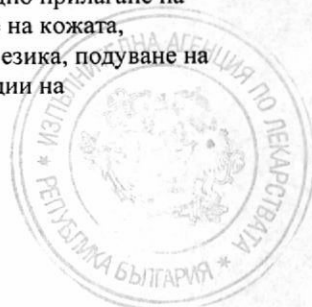
Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции (Предпочитани термини)
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност към лекарството (вж. точка 4.4)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Усложнения на дихателните пътища в резултат на анестезията Усложнение по време на анестезия (вж. точка 4.4) Хипотония в резултат на процедурата Усложнения в резултат на процедурата

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност към лекарството:

При някои пациенти и доброволци са се появили реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (за информация за доброволците, вижте по-долу Информация за здрави доброволци). Съобщенията за такива реакции от клинични изпитвания при хирургични пациенти са нечести, а от постмаркетинговия период са с неизвестна честота.

Тези реакции варират от изолирани кожни реакции до сериозни системни реакции (т.е. анафилаксия, анафилактичен шок) и са се появили при пациенти, без предходно прилагане на сугамадекс. Симптомите, свързани с такива реакции, включват: зачервяване на кожата, уртикария, еритематозен обрив, (тежка) хипотония, тахикардия, подуване на езика, подуване на фаринкса, бронхоспазм и белодробни обструктивни събития. Тежките реакции на свръхчувствителност могат да бъдат фатални.



Усложнения на дихателните пътища в резултат на анестезията:

Усложненията на дихателните пътища в резултат на анестезия включват задавяне от ендотрахеалната тръба, кашляне, леко задавяне, реакция на пробуждане по време на операция, кашляне по време на анестезия или по време на операция, или спонтанно дишане на пациента, свързано с анестезията.

Усложнение по време на анестезия:

Усложнения по време на анестезия, показателни за възстановяването на невромускулната функция, включват движение на крайник или на тялото или кашляне по време на анестезия или по време на операция, гримаси или смучене на ендотрахеалната тръба. Вижте точка 4.4 Лека анестезия.

Усложнения в резултат на процедурата:

Усложненията в резултат на процедурата включват кашляне, тахикардия, брадикардия, движение и ускоряване на сърдечната честота.

Изразена брадикардия:

При постмаркетинговия опит са наблюдавани изолирани случаи на изразена брадикардия и брадикардия със сърдечен арест в рамките на минути след прилагане на сугамадекс (вж. точка 4.4).

Повторна поява на невромускулна блокада:

В клинични проучвания при участници, лекувани с рокуроний или векуроний, където сугамадекс се прилага използвайки доза, определена според степента на невромускулна блокада (N=2 022), е наблюдавана повторна поява на невромускулна блокада с честота от 0,20 %, въз основа на наблюдение на невромускулната функция или клинични доказателства (вж. точка 4.4).

Информация за здрави доброволци:

Рандомизирано, двойносляпо проучване изследва честотата на реакциите на свръхчувствителност, причинени от лекарството при здрави доброволци, получавали до 3 дози плацебо (N=76), сугамадекс 4 mg/kg (N=151) или сугамадекс 16 mg/kg (N=148). Съобщенията за подозирана свръхчувствителност са допълнително оценени заслепено от комисия. Честотата на допълнително оценената свръхчувствителност е 1,3%, 6,6% и 9,5 % съответно в групите на плацебо, сугамадекс 4 mg/kg и сугамадекс 16 mg/kg. Няма съобщения за анафилаксия след прием на плацебо или сугамадекс 4 mg/kg. Има единичен, допълнително оценен случай на анафилаксия след първата доза сугамадекс 16 mg/kg (честота 0,7 %). Няма данни за повишена честота или тежест на свръхчувствителност при повторно прилагане на сугамадекс. В предишно проучване със сходен дизайн, има три допълнително оценени случая на анафилаксия, всички след прием на сугамадекс 16 mg/kg (честота 2,0 %). В базата данни на сборни проучвания фаза I нежеланите реакции, оценени като чести (> 1/100 до < 1/10) или много чести (> 1/10) и наблюдавани по-често сред участниците, лекувани със сугамадекс, отколкото в плацебо групата, включват дисгеузия (10,1%), главоболие (6,7%), гадене (5,6%), уртикария (1,7%), пруритус (1,7%), замаяност (1,6%), повръщане (1,2%) и коремна болка (1,0%).

Допълнителна информация за специални популации

Пациенти с белодробни заболявания:

В постмаркетингови данни и в едно конкретно клинично изпитване при пациенти с анамнеза за белодробни усложнения е докладван бронхоспазм като вероятно свързано нежелано събитие. При всички пациенти с анамнеза за белодробни усложнения, лекарят трябва да е запознат с възможната поява на бронхоспазм.

Педиатрична популация



От ограничена база данни може да се предположи, че профилът на безопасност на сугамадекс (до 4 mg/kg) при педиатрични пациенти е подобен на този при възрастни.

Пациенти с болестно затлъстяване

В клинично изпитване, специално насочено към пациенти с болестно затлъстяване, профилът на нежеланите реакции като цяло е подобен на този при възрастни пациенти в сборни проучвания фаза I до III (вж. Таблица 2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При клинични проучвания е докладван 1 случай на случайно предозиране с 40 mg/kg без никакви значими нежелани реакции. При проучванията за поносимост при хора, сугамадекс е прилаган в дози до 96 mg/kg. Не са докладвани никакви нежелани събития, свързани с дозата, нито сериозни нежелани събития.

Сугамадекс може да бъде отстранен чрез хемодиализа с филтър с висока скорост на потока, но не и с филтър с ниска скорост. Според данните от клиничните проучвания, плазмената концентрация на сугамадекс се намалява до 70 % след 3 до 6-часова диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: всички други терапевтични продукти, антидоти, АТС код: V03AB35

Механизъм на действие:

Сугамадекс е модифициран гама-циклодекстрин, който е селективно свързващо се с миорелаксанти средство. Той образува комплекс с невромускулните блокери рокуроний или векуроний в плазмата и така намалява количеството невромускулен блокер, способен да се свързва с никотинови рецептори в невромускулните синапси. Това води до възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или векуроний.

Фармакодинамични ефекти:

Сугамадекс е прилаган в дози между 0,5 mg/kg и 16 mg/kg при проучвания за определяне на зависимостта доза-отговор при невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний (0,6, 0,9, 1,0 и mg/kg рокурониев бромид със и без поддържаща доза), и при невромускулна блокада, индуцирана с векуроний (0,1 mg/kg векурониев бромид със и без поддържаща доза), в различни времеви точки/различни степени на невромускулна блокада. При тези проучвания е наблюдавана ясна зависимост доза-отговор.

Клинична ефикасност и безопасност:



Сугамадекс може да се приложи в няколко различни времеви точки след прилагане на рокуроний или векуроний бромид:

Рутинно възстановяване - Дълбока невромускулна блокада:

В едно основно проучване, пациентите са рандомизирани в групи на рокуроний и на векуроний. След последната доза рокуроний или векуроний, при 1-2 посттетанични потрепвания, са приложени 4 mg/kg сугамадекс или 70 mcg/kg неостигмин в рандомизиран ред. Времето от началото на приложението на сугамадекс или неостигмин до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 е:

Таблица 3: Време (минути) от приложение на сугамадекс или неостигмин при дълбока невромускулна блокада (1-2 посттетанични потрепвания) след рокуроний или векуроний до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9

Невромускулен блокер	Схема на лечение	
	Сугамадекс (4 mg/kg)	Неостигмин (70 mcg/kg)
Рокуроний		
N	37	37
Медиана (минути)	2,7	49,0
Граници	1,2-16,1	13,3-145,7
Векуроний		
N	47	36
Медиана (минути)	3,3	49,9
Граници	1,4-68,4	46,0-312,7

Рутинно възстановяване - умерена невромускулна блокада:

В друго основно проучване, пациентите са рандомизирани в групи на рокуроний и векуроний. След последната доза рокуроний или векуроний, при повторната поява на T_2 , са приложени 2 mg/kg сугамадекс или 50 mcg/kg неостигмин в рандомизиран ред. Времето от началото на приложението на сугамадекс или неостигмин до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9 е:

Таблица 4: Време (минути) от приложение на сугамадекс или неостигмин при повторната поява на T_2 след рокуроний или векуроний до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9

Невромускулен блокер	Схема на лечение	
	Сугамадекс (2 mg/kg)	Неостигмин (50 mcg/kg)
Рокуроний		
N	48	48
Медиана (минути)	1,4	17,6
Граници	0,9-5,4	3,7-106,9
Векуроний		
N	48	45
Медиана (минути)	2,1	18,9
Граници	1,2-64,2	2,9-76,2

Възстановяване със сугамадекс от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, е сравнено с възстановяване с неостигмин от невромускулна блокада, индуцирана с цис-атракурий. При повторна поява на T_2 е приложена доза 2 mg/kg сугамадекс или 50 mcg/kg неостигмин. Сугамадекс осигурява по-бързо възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний, в сравнение с възстановяване с неостигмин от невромускулна блокада, индуцирана с цис-атракурий:

Таблица 5: Време (минути) от приложение на сугамадекс или неостигмин при повторната поява на T_2 след рокуроний или цис-атракурий до възстановяване на съотношението T_4/T_1 до 0,9



Невромускулен блокер	Схема на лечение	
	Рокуроний и сугамадекс (2 mg/kg)	Цис-атракурий и неостигмин (50 mcg/kg)
N	34	39
Медиана (минути)	1,9	7,2
Граници	0,7-6,4	4,2-28,2

За незабавно възстановяване:

Времето до възстановяване от невромускулна блокада, индуцирана със сукцинилхолин (1 mg/kg), е сравнено с възстановяване със сугамадекс (16 mg/kg, 3 минути по-късно) от невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний (1,2 mg/kg).

Таблица 6: Време (минути) от приложение на рокуроний и сугамадекс или сукцинилхолин до възстановяване на T₁ 10 %

Невромускулен блокер	Схема на лечение	
	Рокуроний и сугамадекс (16 mg/kg)	Сукцинилхолин (1 mg/kg)
N	55	55
Медиана (минути)	4,2	7,1
Граници	3,5-7,7	3,7-10,5

При сборен анализ са докладвани следните времена на възстановяване при 16 mg/kg сугамадекс след 1,2 mg/kg рокурониев бромид:

Таблица 7: Време (минути) от приложение на сугамадекс 3 минути след рокуроний до възстановяване на съотношението T₄/T₁ до 0,9, 0,8 или 0,7

	T ₄ /T ₁ до 0,9	T ₄ /T ₁ до 0,8	T ₄ /T ₁ до 0,7
N	65	65	65
Медиана (минути)	1,5	1,3	1,1
Граници	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Бъбречно увреждане:

Две отворени проучвания сравняват безопасността и ефикасността на сугамадекс при хирургични пациенти със и без тежка степен на бъбречно увреждане. В едното проучване, сугамадекс е приложен след блокада на 1-2 PTCs, индуцирана с рокуроний (4 mg/kg; N=68); при другото проучване, сугамадекс е приложен при повторната поява на T₂ (2 mg/kg; N=30). Възстановяването от блокадата е умерено удължено при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение с пациентите без бъбречно увреждане. При тези проучвания не са докладвани остатъчна невромускулна блокада или повторна поява на невромускулна блокада при пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане.

Пациенти с болестно затлъстяване:

Изпитване при 188 пациенти, диагностицирани с болестно затлъстяване, изследва времето за възстановяване от умерена или дълбока невромускулна блокада, индуцирана с рокуроний или векуроний. Пациентите получават 2 mg/kg или 4 mg/kg сугамадекс, в зависимост от степента на блокада, дозиран или според действителното телесно тегло, или според идеалното телесно тегло, на рандомизиран, двойнослеп принцип. Сборно за степен на блокада и невромускулен блокер, медианата на времето до възстановяване на съотношението train-of-four (TOF) > 0,9 при пациенти, на които е приложена доза според действителното телесно тегло (1,8 минути), е статистически значимо по-малка (p < 0,0001) в сравнение с пациенти, на които е приложена доза според идеалното телесно тегло (3,3 минути).

5.2 Фармакокинетични свойства



Фармакокинетичните параметри на сугамадекс са изчислени от общия сбор на концентрациите на несвързания и свързания в комплекс сугамадекс. Фармакокинетични параметри като клирънс и обем на разпределение се приемат за еднакви при несвързания и свързания в комплекс сугамадекс при лица под анестезия.

Разпределение:

Наблюдаваният стационарен обем на разпределение на сугамадекс е приблизително 11 до 14 литра при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция (въз основа на конвенционален, некомпартиментен фармакокинетичен анализ). Нито сугамадекс, нито комплексът от сугамадекс и рокуроний, се свързват с плазмените протеини или с еритроцитите, както е показано *in vitro*, като се използва човешка плазма от мъжки индивид и цяла кръв. Сугамадекс проявява линейна кинетика в дозовите граници от 1 до 16 mg/kg, когато се прилага като *i.v.* болус доза.

Метаболизъм:

В предклинични и клинични проучвания не са наблюдавани метаболити на сугамадекс и е наблюдавана само бъбречна екскреция на непроменения продукт като път на елиминиране.

Елиминиране:

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на сугамадекс при възрастни пациенти с нормална бъбречна функция под анестезия е около 2 часа, а изчисленият плазмен клирънс е около 88 ml/min. Едно mass balance проучване показва, че >90 % от дозата се екскретира до 24 часа. 96 % от дозата се екскретира в урината, от които поне 95 % се дължат на непроменен сугамадекс. Екскрецията чрез фецеса или издишвания въздух е по-малко от 0,02% от дозата. Прилагането на сугамадекс при здрави доброволци води до повишено бъбречно елиминиране на рокуроний в комплекс.

Специални популации:

Бъбречно увреждане и възраст:

При фармакокинетично проучване, сравняващо пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция, плазмените нива на сугамадекс в двете групи са подобни през първия час след прилагането, а след това в контролната група нивата намаляват по-бързо. Тоталната експозиция на сугамадекс е удължена, което води до 17 пъти по-висока експозиция при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност са доловими ниски концентрации на сугамадекс поне 48 часа след дозирането.

При второ фармакокинетично проучване, сравняващо лица с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и лица с нормална бъбречна функция, клирънсът на сугамадекс прогресивно намалява и $t_{1/2}$ прогресивно се удължава с влошаването на бъбречната функция. Експозицията е 2 пъти и 5 пъти по-висока при лица съответно с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. При лица с тежка бъбречна недостатъчност, след 7 дни от прилагането на дозата концентрациите на сугамадекс вече не са установими.

Таблица 8: По-долу е представено обобщение на фармакокинетичните параметри на сугамадекс, стратифицирани на база възраст и бъбречна функция:

Избрани характеристики на пациента		Средни прогнозирани ФК параметри (CV%)		
Демографски	Бъбречна функция Креатининов клирънс (ml/min)	Клирънс (ml/min)	Обем на разпределение при	Елиминационен полуживот (h)



					стационарно състояние (I)	
Възрастен	Нормална		100	88 (22)	12	2 (21)
40 години	Увредена	Леко	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Умерено	30	31 (23)	14	6 (23)
		Тежко	10	9(22)	14	19(24)
Старческа възраст	Нормална		80	75 (23)	12	2 (21)
75 години	Увредена	Леко	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Умерено	30	31 (23)	14	6 (23)
		Тежко	10	9 (22)	14	19 (23)
Юноша	Нормална		95	77 (23)	9	2 (22)
15 години	Увредена	Леко	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Умерено	29	27 (22)	10	5 (23)
		Тежко	10	8 (21)	11	17 (23)
Дете	Нормална		51	37 (22)	4	2 (20)
7 години	Увредена	Леко	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Умерено	15	11 (22)	4	5 (22)
		Тежко	5	3 (22)	5	20 (25)

CV=коэффициент на вариация

Пол:

Не са наблюдавани полови разлики.

Раса:

При проучване на здрави лица от японски произход и от европейската раса не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри. Ограничени данни не показват различия във фармакокинетичните параметри при чернокожи или афро-американци.

Телесно тегло:

Популационният фармакокинетичен анализ на възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст не показва клинично значима връзка на клирънса и обема на разпределение с телесното тегло.

Затлъстяване:

В клинично проучване при пациенти с болестно затлъстяване, сугамадекс 2 mg/kg и 4 mg/kg е дозиран според действителното телесно тегло (n=76) или идеалното телесно тегло (n=74). Експозицията на сугамадекс се увеличава по дозозависим, линеен начин, след прилагане в зависимост от действителното телесно тегло или идеалното телесно тегло. Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетичните параметри между пациентите с болестно затлъстяване и общата популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичен потенциал и репродуктивна токсичност, локална поносимост и съвместимост с кръвта.

Сугамадекс се изчиства бързо при предклинични видове, въпреки че остатъчни количества сугамадекс са наблюдавани в костите и зъбите на незрели плъхове.



Предклиничните проучвания при млади възрастни и зрели плъхове показват, че сугамадекс не повлиява неблагоприятно цвета на зъбите или качеството, структурата или метаболизма на костите. Сугамадекс не влияе върху зарастването на фрактури и костното ремоделиране.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хлороводородна киселина и/или натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Докладвана е физична несъвместимост с верапамил, ондансетрон и ранитидин.

6.3 Срок на годност

3 години.

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба до 48 часа след първото отваряне и разреждане, при 2°C до 8°C и при 25°C. От микробиологична гледна точка разределеният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение по време на употреба, като те обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор в безцветен, стъклен флакон тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и жълто, пластмасово отчупващо се капаче

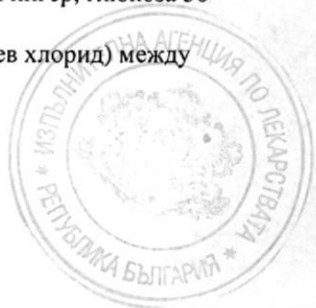
Вид на опаковката: 10 флакона по 2 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Сугамадекс Ромфарм може да се инжектира във венозна инфузия със следните интравенозни разтвори: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), глюкоза 50 mg/ml (5%), натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) и глюкоза 25 mg/ml (2,5 %), разтвор на Рингер лактат, разтвор на Рингер, глюкоза 50 mg/ml (5%) в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %).

Инфузионната система трябва да се промие адекватно (напр. с 0,9% натриев хлорид) между прилагането на Сугамадекс Ромфарм и други лекарствени продукти.

Употреба при педиатрична популация



При педиатрични пациенти Сугамадекс Ромфарм може да се разрежда с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) до концентрация от 10 mg/ml (вж. точка 6.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

