

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сугаммадекс Сандоз, 100 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сугаммадекс.

Каждый мл раствора для внутривенного введения содержит 100 мг сугаммадекса (в виде сугаммадекса натрия).

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 200 мг сугаммадекса (в виде сугаммадекса натрия).

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 500 мг сугаммадекса (в виде сугаммадекса натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: содержит до 9,7 мг/мл натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до слегка желто-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Устранение нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом у взрослых.
- Устранение нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом, у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Сугаммадекс должен вводиться только анестезиологом или под его руководством. Для наблюдения за степенью нейромышечной блокады и восстановлением нейромышечной проводимости после блокады рекомендуется применять соответствующий метод мониторинга (см. раздел 4.4.).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза сугаммадекса зависит от степени нейромышечной блокады, которую необходимо устранить.

Рекомендуемая доза не зависит от вида анестезии.

Сугаммадекс применяют для устранения блокады нейромышечной проводимости различной глубины, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом.

Взрослые

Устранение нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом, в стандартных клинических ситуациях

Сугаммадекс в дозе 4,0 мг/кг рекомендуется вводить, когда восстановление нейромышечной проводимости достигло как минимум 1–2 посттетанических сокращений (в режиме посттетанического счета (ПТС)) после блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом. Среднее время до полного восстановления нейромышечной проводимости (восстановление соотношения амплитуд четвёртого и первого ответов в режиме четырёхразрядной стимуляции (T_4/T_1) до 0,9) составляет приблизительно 3 минуты (см. раздел 5.1.).

Сугаммадекс в дозе 2,0 мг/кг рекомендуется вводить, когда спонтанное восстановление нейромышечной проводимости после блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом, достигло не менее 2 ответов в режиме четырёхразрядной стимуляции (ТОФ). Среднее время до полного восстановления нейромышечной проводимости (отношение T_4/T_1 до 0,9) составляет приблизительно 2 минуты (см. раздел 5.1.).

При применении рекомендованных доз сугаммадекса для восстановления нейромышечной проводимости в стандартных клинических ситуациях более быстрое восстановление отношения T_4/T_1 до 0,9 происходит в случае, когда нейромышечная блокада вызвана рокурония бромидом по сравнению с векурония бромидом (см. раздел 5.1.).

Экстренное устранение нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом

При возникновении необходимости в немедленном восстановлении нейромышечной проводимости при блокаде, вызванной рокурония бромидом, рекомендуемая доза сугаммадекса составляет 16,0 мг/кг.

При введении 16,0 мг/кг сугаммадекса через 3 мин после введения болюсной дозы 1,2 мг/кг рокурония бромида среднее время восстановления отношения T_4/T_1 до 0,9 составляет около 1,5 мин (см. раздел 5.1.).

Данные о применении сугаммадекса при экстренном восстановлении нейромышечной проводимости при блокаде, вызванной векурония бромидом, отсутствуют.

Повторное введение сугаммадекса

В исключительных ситуациях при рекураризации в послеоперационном периоде (см. раздел 4.4.), после введения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг или 4 мг/кг, рекомендуемая повторная доза сугаммадекса составляет 4 мг/кг. После введения повторной дозы сугаммадекса необходимо осуществлять мониторинг нейромышечной проводимости до момента полного восстановления нейромышечной функции.

Повторное введение рокурония бромидом или векурония бромидом после введения сугаммадекса

Промежутки времени, через которые можно повторно вводить миорелаксанты, приведены в разделе 4.4.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 30 и < 80 мл/мин) следует применять дозы препарата, рекомендованные для взрослых пациентов без нарушения функции почек.

Применение сугаммадекса у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе (клиренс креатинина < 30 мл/мин), противопоказано (см. раздел 4.3.). В настоящее время недостаточно данных по безопасности, которые позволили бы рекомендовать применение сугаммадекса у этой группы пациентов (см. раздел 5.1.).

Пациенты пожилого возраста

После введения сугаммадекса при наличии 2 ответов в режиме TOF стимуляции на фоне блокады, вызванной рокурония бромидом, полное время восстановления нейромышечной проводимости (отношение T_4/T_1 до 0,9) у взрослых пациентов (18–64 лет) составляет в среднем 2,2 мин, у пожилых пациентов (65–74 лет) — 2,6 мин, и у очень пожилых пациентов (75 лет и больше) — 3,6 мин. Несмотря на то, что время восстановления нейромышечной проводимости у пожилых пациентов несколько больше, дозы сугаммадекса рекомендуются такие же, как и для взрослых пациентов обычной возрастной группы (см. раздел 4.4.).

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением, включая пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела $\geq 40 \text{ кг/м}^2$), расчет дозы сугаммадекса должен осуществляться исходя из фактической массы тела. Нужно следовать рекомендуемым дозам, предложенным для взрослых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени рекомендуемые дозы препарата остаются такими же, как и у взрослых пациентов, поскольку сугаммадекс выводится главным образом почками. Из-за недостаточности данных по применению сугаммадекса у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и в случаях, когда нарушение функции печени сопровождается явлениями коагулопатии, применять сугаммадекс рекомендуется с особой осторожностью (см. раздел 4.4.).

Дети

Данные по применению сугаммадекса у детей ограничены. Имеются данные о введении препарата для устранения нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом, при появлении 2 ответов в режиме TOF стимуляции.

Дети от 2 лет и подростки

Реверсия нейромышечной блокады в стандартных клинических ситуациях

Для устранения нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом, в стандартной клинической практике у детей и подростков (2–17 лет) рекомендуется вводить сугаммадекс в дозе 2 мг/кг (при наличии 2 ответов в режиме TOF стимуляции) (см. раздел 5.1.).

Сугаммадекс в дозе 4 мг/кг рекомендуется вводить, когда восстановление нейромышечной проводимости достигло минимум 1–2 посттетанических подсчетов после блокады, вызванной рокурония бромидом.

Другие ситуации восстановления нейромышечной проводимости, встречающиеся в стандартной практике, не были изучены, поэтому в этих случаях применять сугаммадекс не рекомендуется до получения последующих данных.

Экстренная реверсия нейромышечной блокады

Экстренное восстановление нейромышечной проводимости при введении сугаммадекса у детей от 2 лет и подростков исследовано не было, и поэтому в этих ситуациях применение препарата не рекомендуется до получения последующих данных.

Для повышения точности дозирования у детей препарат Сугаммадекс Сандоз в дозировке 100 мг/мл можно развести до 10 мг/мл (см. раздел 6.6.).

Дети до 2 лет

Имеется ограниченный опыт применения сугаммадекса у детей в возрасте от 30 дней до 2 лет и нет опыта применения у новорожденных (до 30 дней). В связи с этим применение сугаммадекса у данной группы пациентов противопоказано до получения дополнительных клинических данных.

Способ применения

Сугаммадекс применяется внутривенно струйно в виде однократной болюсной инъекции, которая вводится в течение 10 секунд в систему для внутривенного введения (см. раздел 4.4. и 6.6.).

Препарат Сугаммадекс Сандоз может быть введен в одну систему для внутривенного введения вместе с инфузионными растворами.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сугаммадексу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и/или печени.
- Дети до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В обычной анестезиологической практике при использовании наркоза, сопровождающегося нейромышечной блокадой, рекомендуется наблюдение за пациентами в послеоперационный период на предмет развития неблагоприятных явлений, включая повторную нейромышечную блокаду.

Мониторинг дыхательной функции во время восстановления нейромышечной проводимости

Проводить искусственную вентиляцию легких необходимо до полного восстановления адекватного самостоятельного дыхания после устранения нейромышечной блокады. Если даже произошло полное восстановление нейромышечной проводимости, другие

лекарственные препараты, которые использовались в пери- и послеоперационный периоды, могут угнетать дыхательную функцию, поэтому может потребоваться продленная искусственная вентиляция легких.

Если после экстубации повторно развивается нейромышечная блокада, необходимо вовремя обеспечить адекватную вентиляцию легких.

Влияние на гемостаз

В исследованиях на добровольцах дозы сугаммадекса 4 мг/кг и 16 мг/кг вызывали пролонгацию среднемаксимальных значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 17 и 22 % соответственно, а значения протромбинового времени (МНО – международное нормализованное отношение) – на 11 и 22 % соответственно. Данная ограниченная пролонгация АЧТВ и протромбинового времени (МНО) имела краткосрочный характер (≤ 30 мин).

Анализ клинической базы данных (N = 3 519) показал, что клинически значимого влияния сугаммадекса, применяемого в виде монотерапии или в комбинации с антикоагулянтами, на частоту пери- или послеоперационных кровотечений не наблюдалось.

В исследовании с участием 1 184 пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству и получавших сопутствующую терапию антикоагулянтами, наблюдалось незначительное и транзиторное повышение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени (МНО), связанное с применением сугаммадекса в дозировке 4 мг/кг, которое не приводило к повышению риска кровотечения по сравнению с обычным лечением.

В экспериментах *in vitro* было обнаружено дополнительное увеличение АЧТВ и протромбинового времени при применении сугаммадекса с антагонистами витамина К, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ривароксабаном и дабигатраном. Принимая во внимание кратковременный характер ограниченного увеличения АЧТВ и протромбинового времени, вызванного сугаммадексом (в виде монотерапии или в комбинации с вышеуказанными антикоагулянтами), маловероятно, чтобы сугаммадекс увеличивал риск кровотечений.

Поскольку риск возникновения кровотечения не изучался системно при введении более высоких, чем 4 мг/кг, доз сугаммадекса, показатели коагуляции следует тщательно контролировать в соответствии со стандартной клинической практикой у пациентов с

диагностированными коагулопатиями и у пациентов, принимающих антикоагулянты и сугаммадекс в дозе 16 мг/кг.

У пациентов, получавших стандартную послеоперационную профилактическую терапию антикоагулянтами, фармакодинамическое взаимодействие не имело клинического значения. Следует проявлять осторожность при применении сугаммадекса у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами или получавших ее ранее. Повышенный риск развития кровотечений может наблюдаться у следующих пациентов:

- с наследственным дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови;
- с коагулопатиями в анамнезе;
- с производными кумарина и МНО выше 3,5;
- принимающих антикоагулянты и сугаммадекс в дозе 16 мг/кг.

Если применение сугаммадекса всё же необходимо, то анестезиолог должен оценить пользу применения сугаммадекса и риск развития кровотечения, принимая во внимание различные факторы (кровотечение в анамнезе, вид хирургического вмешательства). Также у пациентов, входящих в группу риска развития кровотечений, необходимо контролировать параметры гемостаза и свертываемости крови.

Возобновление нейромышечной блокады

В клинических исследованиях с участием пациентов, получавших рокурония бромид или векурония бромид, при применении сугаммадекса в дозе, показанной для соответствующей глубины нейромышечной блокады (N = 2022), частота возобновления нервно-мышечной блокады, которая оценивалась с помощью мониторинга нейромышечной проводимости или клинических данных, составляла 0,20 %. Применение доз ниже, чем рекомендованные, может привести к увеличению риска возобновления нейромышечной блокады после первичного возобновления нейромышечной проводимости и поэтому не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Промежутки времени, через которые можно повторно вводить миорелаксанты после восстановления нейромышечной проводимости с помощью сугаммадекса

Повторное введение рокурония бромида или векурония бромида после применения сугаммадекса (до 4 мг/кг) возможно через следующие промежутки времени.

Таблица 1.

Минимальный промежуток времени	Миорелаксант и доза для введения
5 мин	1,2 мг/кг рокурония бромида
4 ч	0,6 мг/кг рокурония бромида или 0,1 мг/кг векурония бромида

При введении рокурония бромида в дозе 1,2 мг/кг в течение 30 минут после восстановления нейромышечной проводимости под действием препарата Сугаммадекс Сандоз повторное возникновение нейромышечной блокады может возникать с задержкой примерно до 4 мин, и продолжительность нейромышечной блокады может сократиться приблизительно до 15 мин.

Основываясь на фармакокинетической модели, промежуток времени, через который можно повторно вводить 0,6 мг/кг рокурония бромида или 0,1 мг/кг векурония бромида после применения сугаммадекса пациентам с легкими или средними нарушениями функции почек, должен составлять 24 часа. В случае, если требуется более короткий промежуток времени для возобновления нейромышечной блокады, доза рокурония бромида должна составлять 1,2 мг/кг.

Повторное введение рокурония бромида или векурония бромида после немедленного устранения нейромышечной блокады (16 мг/кг сугаммадекса)

В редких случаях, когда необходимо немедленное устранение нейромышечного блока, рекомендуемый промежуток времени для повторного введения миорелаксантов составляет 24 ч.

Если возникает необходимость в нейромышечной блокаде до истечения этого времени, должны применяться нестероидные миорелаксанты.

Начало действия деполяризующего миорелаксанта может быть более медленным, чем предполагается вследствие того, что значительная часть постсинаптических никотиновых рецепторов может быть всё еще занята миорелаксантом.

Нарушение функции почек

Сугаммадекс не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелым нарушением почечной функции, в том числе у пациентов, которым необходимо проведение диализа (см. раздел 5.1.).

Взаимодействия, обусловленные длительным действием рокурония бромида или векурония

бромаида

В случае применения в послеоперационном периоде препаратов, потенциально влияющих на нейромышечную блокаду, следует обратить особое внимание на возможное возобновление нейромышечной блокады.

Также следует обратить внимание в инструкции по медицинскому применению или в листке-вкладыше для рокурония бромаида или векурония бромаида на список препаратов, которые потенцируют нейромышечную блокаду. Если наблюдается возобновление нейромышечной блокады, могут потребоваться искусственная вентиляция легких и повторное введение сугаммадекса (см. раздел 4.2.).

Информация о других возможных типах взаимодействия (по типу связывания или вытеснения) представлена в разделе 4.5.

Поверхностная анестезия

Когда восстановление нейромышечной проводимости проводилось намеренно в ходе анестезии (во время клинических исследований), изредка отмечались признаки поверхностной анестезии (движения, кашель, гримасы, втягивание эндотрахеальной трубки).

Если устранение нейромышечной блокады производится во время анестезии, может потребоваться введение дополнительных доз анестетиков и/или опиоидов.

Выраженная брадикардия

В редких случаях выраженная брадикардия наблюдалась в течение нескольких минут после введения сугаммадекса для устранения нервно-мышечной блокады.

Описаны единичные случаи брадикардии с остановкой сердца (см. раздел 4.8.). Пациентам следует тщательно контролировать состояние гемодинамики во время и после устранения нервно-мышечной блокады. Лечение антихолинергическими препаратами, такими как атропин, следует назначать, если наблюдается клинически значимая брадикардия.

Нарушение функции печени

Сугаммадекс не метаболизируется в печени, поэтому исследования на пациентах с нарушенной функцией печени не проводились. При применении препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени следует соблюдать особую осторожность. В случае, если нарушение функции печени сопровождается явлениями коагулопатии, см.

подраздел «Влияние на гемостаз».

Применение сугаммадекса в условиях интенсивной терапии

Применение сугаммадекса у пациентов, получавших рокурония бромид или векурония бромид в условиях отделения интенсивной терапии, не изучалось.

Применение сугаммадекса для устранения нейромышечной блокады, вызванной другими миорелаксантами (не рокурония бромидом или векурония бромидом)

Сугаммадекс не должен применяться для устранения блокады нейромышечной проводимости, вызванной такими нестероидными миорелаксантами, как суксаметоний или соединения бензилизохинолинового ряда.

Сугаммадекс не должен применяться для устранения нейромышечной блокады, вызванной другими стероидными миорелаксантами, отличными от рокурония бромида или векурония бромида, поскольку данные об эффективности и безопасности такого применения отсутствуют. Есть только ограниченные данные по устранению блокады нейромышечной проводимости, вызванной панкурония бромидом, однако их недостаточное количество не позволяет рекомендовать сугаммадекс для восстановления нейромышечной проводимости в случае применения этого миорелаксанта.

Замедленное восстановление

При состояниях, связанных с удлинением времени циркуляции (сердечно-сосудистые заболевания, пожилой возраст (см. раздел 4.2. для пациентов пожилого возраста), отёчное состояние (например, в связи с тяжелым нарушением функции печени)), время восстановления нейромышечной проводимости может увеличиваться.

Реакции гиперчувствительности

Врач должен быть готов к появлению возможных реакций гиперчувствительности и должен соблюдать необходимые меры предосторожности (см. раздел 4.8.).

Вспомогательные вещества

Пациенты, находящиеся на диете с контролируемым потреблением натрия

В каждом мл раствора содержится 9,7 мг натрия. Дозу натрия, равную 23 мг, можно рассматривать как «не содержащую натрий». Если нужно ввести более 2,4 мл раствора, то это следует учитывать у пациентов, находящихся на диете с ограниченным потреблением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Информация, представленная в данном разделе о способности связывания сугаммадекса с другими лекарственными средствами, получена на основании доклинических и клинических исследований, а также моделирования с учетом фармакодинамических эффектов блокаторов нейромышечной проводимости и фармакокинетического взаимодействия между блокаторами нейромышечной проводимости и сугаммадексом. Не ожидается клинически значимого фармакодинамического взаимодействия сугаммадекса с другими лекарственными средствами, за исключением клинически значимого фармакодинамического взаимодействия с лекарственными средствами:

- для торемифена и фузидовой кислоты не исключается взаимодействие по типу вытеснения (клинически значимое взаимодействие по типу связывания не ожидается);
- для гормональных контрацептивов не исключается возможность взаимодействия по типу связывания (клинически значимое взаимодействие по типу вытеснения не ожидается).

Взаимодействия, потенциально влияющие на эффективность сугаммадекса (см. также раздел 4.4.)

Торемифен

Торемифен, который имеет относительно высокую аффинность с сугаммадексом и для которого возможно возникновение относительно высокой плазменной концентрации, способен в некоторой степени вытеснять векурония бромид или рокурония бромид из комплекса с сугаммадексом. Поэтому восстановление отношения T_4/T_1 до 0,9 может быть замедлено у пациентов, которые получали торемифен в день операции.

Фузидовая кислота при внутривенном введении

Введение фузидовой кислоты в предоперационном периоде может привести к некоторой задержке восстановления TOF (T_4/T_1) отношения до 0,9. Однако в послеоперационном периоде не предполагается развития рекураризации, поскольку скорость инфузии фузидовой кислоты составляет более нескольких часов, а ее кумуляция в крови – более 2–3 дней. Повторное введение сугаммадекса описано в разделе 4.2.

Взаимодействия, потенциально влияющие на эффективность других препаратов (см. также раздел 4.4.)

Гормональные контрацептивы

Взаимодействие между сугаммадексом (4 мг/кг) и прогестагенами может привести к снижению экспозиции прогестагенов (34 % от площади под кривой (AUC)), которое подобно снижению, наблюдаемому при приеме суточной дозы перорального контрацептива на 12 часов позже обычного, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности контрацепции. Для эстрогенов можно также ожидать снижение эффекта. Поэтому введение болюсной дозы сугаммадекса рассматривается как эквивалентное одной пропущенной суточной дозе пероральных гормональных контрацептивов (комбинированных или содержащих только прогестерон). Если пероральный контрацептив был принят в день применения сугаммадекса, необходимо обратиться к разделам листка-вкладыша или инструкции по медицинскому применению пероральных контрацептивов, описывающим действия при пропуске дозы.

В случае применения гормональных контрацептивов, имеющих способ введения отличный от перорального, пациент должен использовать дополнительный негормональный контрацептивный метод в течение последующих 7 дней и обратиться за информацией к листку-вкладышу или инструкции по медицинскому применению данного контрацептива.

Влияние на лабораторные показатели

В целом сугаммадекс не оказывает влияния на лабораторные тесты. Возможным исключением является тест по количественному определению прогестерона в сыворотке крови при концентрации сугаммадекса 100 мкг/мл (максимальная плазменная концентрация после инъекционного болюсного введения дозы 8 мг/кг).

В исследованиях на добровольцах дозы сугаммадекса 4 мг/кг и 16 мг/кг вызывали пролонгацию среднемаксимальных значений АЧТВ на 17 % и 22 % соответственно, а протромбинового времени (МНО) — на 11 % и 22 % соответственно.

Данная ограниченная пролонгация АЧТВ и протромбинового времени (МНО) имела короткую продолжительность (≤ 30 мин). В экспериментах *in vitro* было обнаружено фармакодинамическое взаимодействие (увеличение АЧТВ и протромбинового времени) при применении сугаммадекса с антагонистами витамина К, нефракционированным

гепарином, низкомолекулярными гепаринами, ривароксабаном и дабигатраном (см. раздел 4.4.).

Возможные типы взаимодействия

Взаимодействия по типу связывания

Вследствие введения сугаммадекса эффективность некоторых лекарственных препаратов может снизиться из-за снижения их (свободной) плазменной концентрации (см. раздел 4.5., подраздел «Гормональные контрацептивы»). В такой ситуации необходимо либо повторно ввести данный лекарственный препарат, либо назначить терапевтически эквивалентный лекарственный препарат (предпочтительно другого химического класса) и/или соответствующее нефармакологическое воздействие.

Взаимодействие вследствие вытеснения миорелаксанта из комплекса с сугаммадексом

Вследствие введения некоторых лекарственных препаратов после применения сугаммадекса, теоретически, рокурония бромид или векурония бромид могут быть вытеснены из комплекса с сугаммадексом, в результате чего может наблюдаться возобновление нейромышечной блокады. Подобного рода взаимодействия наблюдаются только с некоторыми препаратами (например, торемифеном, фузидовой кислотой (см. раздел 4.5. выше)). В результате применения этих препаратов возможно возобновление нейромышечной блокады. В таких случаях необходимо возобновить применение искусственной вентиляции легких. Инфузионное введение препарата, приведшего к вытеснению рокурония бромида или векурония бромида из комплекса с сугаммадексом, должно быть прекращено. В случае, если предполагается развитие взаимодействия по типу вытеснения после парентерального введения другого лекарственного препарата (которое было сделано в течение 7,5 ч после применения сугаммадекса), необходимо проводить постоянный контроль (приблизительно в течение 15 мин) за уровнем нейромышечной проводимости на предмет выявления признаков возобновления блокады.

Клинически значимое фармакодинамическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами можно ожидать:

- для торемифена и фузидовой кислоты не исключается взаимодействие по типу вытеснения (клинически значимое взаимодействие по типу связывания не ожидается);

- для гормональных контрацептивов не исключается возможность взаимодействия по типу связывания (клинически значимое взаимодействие по типу вытеснения не ожидается).

Взаимодействия с антикоагулянтами

Более подробные сведения о временных увеличениях параметров коагуляции, наблюдаемых в клинических исследованиях, а также об *in vitro* взаимодействии с антикоагулянтами, см. в подразделе «Влияние на гемостаз» раздела 4.4.

Дети

Специальных исследований у детей по изучению взаимодействия препарата Сугаммадекс Сандоз с другими лекарственными средствами не проводилось. При применении препарата у детей необходимо принимать во внимание данные, полученные у взрослых, а также информацию, представленную в разделе 4.4.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические исследования по применению препарата Сугаммадекс Сандоз с участием беременных женщин не проводились.

Исследования на животных не показали прямого или опосредованного повреждающего действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие.

Применять препарат Сугаммадекс Сандоз у беременных женщин следует с осторожностью.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли сугаммадекс с молоком у человека. Исследования на животных показали, что сугаммадекс проникает в грудное молоко.

Всасывание циклодекстринов при приеме внутрь низкое и не оказывает влияния на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, после введения болюсной дозы сугаммадекса кормящей матери. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или применения/отмены сугаммадекса на основании оценки пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы применения для матери.

Применять препарат Сугаммадекс Сандоз у женщин в период кормления грудью следует с осторожностью.

Фертильность

Изучение влияния препарата Сугаммадекс Сандоз на фертильность у человека не проводилось. Исследования на животных не показали негативного влияния.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Следует избегать выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций, таких как вождение транспортного средства или управление механизмами.

Отсутствуют какие-либо данные о влиянии препарата Сугаммадекс Сандоз на способность к вождению транспортного средства или управление механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Препарат Сугаммадекс Сандоз применяют у пациентов хирургического профиля одновременно с миорелаксантами и анестетиками. В связи с этим трудно оценить причинно-следственную связь нежелательных явлений с применением препарата.

Наиболее частыми нежелательными реакциями у хирургических пациентов являлись кашель, осложнения анестезии со стороны органов дыхания, осложнения анестезии, процедурная гипотензия и процедурные осложнения (часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность сугаммадекса была оценена в исследованиях с участием 3 519 пациентов с помощью объединения базы данных по безопасности, полученных на основании клинических исследований фаз I–III.

В подгруппе объединенных плацебо-контролируемых исследований, в ходе которых пациенты получали анестезию и/или блокаторы нервно-мышечной проводимости (1 078 участников исследования по воздействию сугаммадекса по сравнению с 544 участниками в группе плацебо), наблюдали нежелательные реакции у ≥ 2 % пациентов, получавших сугаммадекс, что, по крайней мере, в два раза выше по сравнению с группой плацебо.

Нежелательные реакции распределены в соответствии с следующей частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 2. Перечень нежелательных реакций в табличном виде.

Системно- органный класс	Частота	Нежелательные реакции	Сугаммадекс	Плацебо
			N = 1 078	N = 544
			%	%
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4.)	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель	5	2
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Осложнения анестезии со стороны дыхательных путей	4	0
		Осложнения анестезии (см. раздел 4.4.)	3	< 1
		Артериальная гипотензия, вызванная процедурой	3	2
		Процедурные осложнения	2	1

Описание отдельных нежелательных реакций

В клинических исследованиях осложнения, наблюдавшиеся во время анестезии или хирургической процедуры, и описанные исследователем с использованием соответствующих терминов, были сгруппированы в соответствии с приведенными ниже категориями нежелательных явлений.

Осложнения анестезии со стороны органов дыхания

Осложнения со стороны органов дыхания, связанные с анестезией, включали сопротивление эндотрахеальной трубке, кашель, небольшую двигательную реакцию на введение эндотрахеальной трубки, реакцию активации ЦНС во время хирургической процедуры, кашель во время введения анестезии или выполнения хирургической процедуры или спонтанное дыхание пациента, связанное с анестезией.

Осложнения при проведении анестезии

Появление двигательной активности, кашля, гримас, втягивание эндотрахеальной трубки во время проведения анестезии или во время самого оперативного вмешательства, что отражает восстановление нейромышечной функции (см. раздел 4.4.).

Осложнения, вызванные проведением процедур

Осложнения, вызванные проведением процедур, включают кашель, тахикардию, брадикардию, движение и увеличение частоты сердечных сокращений.

Возобновление нейромышечной блокады

В клинических исследованиях с участием пациентов, получавших рокурония бромид или векурония бромид, при применении сугаммадекса в дозе, показанной для соответствующей глубины нейромышечной блокады (N = 2 022), частота возобновления нервно-мышечной блокады, которая оценивалась с помощью мониторинга нейромышечной проводимости или клинических данных, составляла 0,20 % (см. раздел 4.4.).

Реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические, наблюдались у нескольких человек, в том числе у здоровых добровольцев (см. подраздел «Сведения о здоровых добровольцах») после применения сугаммадекса. В ходе клинических исследований у пациентов, подвергавшихся хирургическому лечению, указанные реакции встречались нечасто, и данные о частоте развития подобных реакций после выхода препарата на рынок отсутствуют.

Клинические проявления реакций гиперчувствительности варьировали от изолированных кожных до серьезных системных реакций (т. е. анафилаксия, анафилактический шок) и отмечались у пациентов, которые ранее не получали сугаммадекса.

Симптомы, сопровождающие данные реакции, могут включать покраснение, крапивницу, эритематозную сыпь, значимое снижение артериального давления, тахикардию, отек языка

и глотки, бронхоспазм и приступы, связанные с обструктивной болезнью легких. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут быть фатальными.

В отчетах пострегистрационных исследований сообщалось о гиперчувствительности как к сугаммадексу, так и к комплексу «сугаммадекс-рокуроний».

Сведения о здоровых добровольцах

Рандомизированное, двойное слепое исследование по изучению частоты возникновения реакции гиперчувствительности было проведено с участием здоровых добровольцев, получавших до 3 повторных доз плацебо (N = 76), сугаммадекс в дозе 4 мг/кг (N = 151) или сугаммадекс в дозе 16 мг/кг (N = 148). Отчеты по предполагаемой гиперчувствительности рассматривались комиссией с применением слепого метода. Частота возникновения признанной гиперчувствительности составила 1,3 %, 6,6 % и 9,5 % в группах плацебо, сугаммадекса 4 мг/кг и сугаммадекса 16 мг/кг соответственно. Отчеты о случаях анафилаксии после применения плацебо или сугаммадекса 4 мг/кг отсутствовали. Один случай признанной анафилаксии наблюдался после применения первой дозы сугаммадекса 16 мг/кг (частота возникновения 0,7 %). Какие-либо доказательства увеличения частоты или тяжести гиперчувствительности после применения повторной дозы сугаммадекса не были обнаружены.

В предыдущем аналогичном исследовании наблюдались три случая возникновения анафилаксии после применения сугаммадекса 16 мг/кг (частота возникновения 2,0 %).

Согласно сведениям из объединенной базы данных I фазы у субъектов, получавших сугаммадекс, нежелательные реакции являлись частыми (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) или очень частыми ($\geq 1/10$) в сравнении с группой плацебо и включали такие нежелательные реакции, как дисгевзия (10,1 %), головная боль (6,7 %), тошнота (5,6 %), крапивница (1,7 %), зуд (1,7 %), головокружение (1,6 %), рвота (1,2 %) и боль в животе (1,0 %).

Выраженная брадикардия

В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы отдельные случаи выраженной брадикардии с остановкой сердца в течение нескольких минут после введения сугаммадекса при устранении нейромышечной блокады (см. раздел 4.4.).

Прочие особые популяции

Пациенты с бронхолегочными заболеваниями

В пострегистрационном клиническом исследовании с участием пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы в анамнезе у пациентов наблюдалось развитие бронхоспазма. Возможна причинно-следственная связь этого явления с приемом препарата Сугаммадекс Сандоз. Врач должен быть осведомлен о возможном развитии бронхоспазма у пациентов с бронхолегочными заболеваниями в анамнезе.

Пациенты с патологическим ожирением

В клиническом исследовании у пациентов с морбидным ожирением профиль нежелательных реакций в целом был сходен с профилем у взрослых пациентов в объединенных исследованиях фазы 1–3.

Пациенты с тяжелыми системными заболеваниями

В исследовании с участием пациентов, относящихся к 3 и 4 классу по классификации оценки физического статуса пациента Американского общества анестезиологов (ASA) (пациенты с тяжелым системным заболеванием или пациенты с тяжелым системным заболеванием, представляющим угрозу для жизни), профиль нежелательных реакций был в целом аналогичным таковому у взрослых пациентов в исследованиях I–III фазы (см. Таблицу 2 и раздел 5.1.).

Дети

Ограниченные данные показывают, что профиль безопасности сугаммадекса (до 4 мг/кг включительно) у детей был такой же, как у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

До настоящего времени по данным клинических исследований описано одно сообщение о случайной передозировке препарата в дозе 40 мг/кг. Какие-либо значительные побочные эффекты отсутствовали.

Симптомы

В исследовании по безопасности сугаммадекс применялся в дозах до 96 мг/кг. Не было выявлено каких-либо побочных эффектов (как серьезных, так и не серьезных), связанных с вводимыми дозами.

Лечение

Возможно удаление сугаммадекса из кровотока методом гемодиализа с применением фильтра с высокой гидравлической проницаемостью, но не фильтра с низкой гидравлической проницаемостью. На основании клинических исследований после 3–6-часового сеанса гемодиализа с фильтром с высокой гидравлической проницаемостью концентрация сугаммадекса в плазме уменьшается приблизительно на 70 %.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; антидоты.

Код АТХ: V03AB35

Механизм действия

Сугаммадекс представляет собой модифицированный гамма-циклодекстрин, который является соединением, селективно связывающим миорелаксанты. Он формирует комплекс с миорелаксантами рокурония бромидом и векурония бромидом в плазме крови, что приводит к снижению концентрации миорелаксанта, связывающегося с никотиновыми рецепторами в нейромышечном синапсе. Это приводит к устранению нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом.

Фармакодинамические эффекты

Наблюдалась четкая зависимость от дозы сугаммадекса, который вводился в различные периоды времени и при различной глубине блока нейромышечной проводимости.

Сугаммадекс вводился в дозах от 0,5 до 16 мг/кг как после однократного введения рокурония бромида в дозах 0,6, 0,9, 1,0, 1,2 мг/кг или после введения векурония бромида в дозе 0,1 мг/кг, так и после введения поддерживающих доз этих миорелаксантов.

Клиническая эффективность и безопасность

Сугаммадекс может применяться в различные периоды времени после введения рокурония бромида или векурония бромида.

Восстановление нейромышечной проводимости в случае глубокой нейромышечной блокады

В рандомизированном клиническом исследовании пациенты были распределены на 2 группы (группа векурония бромида и группа рокурония бромида). После введения последней дозы рокурония бромида и векурония бромида до 1–2 посттетанических ответов, 4 мг/кг сугаммадекса или 70 мкг/кг неостигмина вводились случайным образом.

Таблица 3. Время (мин) от введения сугаммадекса или неостигмина при глубокой нейромышечной блокаде (1–2 посттетанических ответов) после применения рокурония бромида или векурония бромида до восстановления отношения T_4/T_1 до 0,9.

Препарат для создания нейромышечного блока (миорелаксант)	Используемые схемы терапии	
	Сугаммадекс (4 мг/кг)	Неостигмин (70 мкг/кг)
Рокурония бромид		
N (число пациентов)	37	37
Медиана (мин)	2,7	49,0
Варьирование	1,2–16,1	13,3–145,7
Векурония бромид		
N (число пациентов)	47	36
Медиана (мин)	3,3	49,9
Варьирование	1,4–68,4	46,0–312,7

Восстановление нейромышечной проводимости в случае средней нейромышечной блокады

В другом рандомизированном клиническом исследовании пациенты были распределены на 2 группы (группа векурония бромида и группа рокурония бромида). После введения

последней дозы рокурония бромида или векурония бромида при появлении ответа T_2 случайным образом вводились 2 мг/кг сугаммадекса или 50 мкг/кг неостигмина.

Таблица 4. Время (мин) от введения сугаммадекса или неостигмина при появлении ответа T_2 после применения рокурония бромида или векурония бромида до восстановления отношения T_4/T_1 до 0,9.

Препарат для создания нейромышечного блока (миорелаксант)	Используемые схемы терапии	
	Сугаммадекс (4 мг/кг)	Неостигмин (50 мкг/кг)
Рокурония бромид		
N (число пациентов)	48	48
Медиана (мин)	1,4	17,6
Варьирование	0,9–5,4	3,7–106,9
Векурония бромид		
N (число пациентов)	48	45
Медиана (мин)	2,1	18,9
Варьирование	1,2–64,2	2,9–76,2

Реверсия нейромышечного блока, индуцированного рокурония бромидом, при помощи сугаммадекса сравнивалась с реверсией нейромышечного блока, индуцированного цис-атракурием, при помощи неостигмина. Для этого после появления ответа T_2 применялся сугаммадекс в дозе 2 мг/кг или неостигмин в дозе 50 мкг/кг. Сугаммадекс обеспечивал более быструю реверсию нейромышечного блока, индуцированного рокурония бромидом, по сравнению с неостигмином, используемым для реверсии нейромышечного блока, индуцированного цис-атракурием.

Таблица 5. Время (мин) от введения сугаммадекса или неостигмина при появлении ответа T_2 после применения рокурония бромида или цис-атракурия до восстановления отношения T_4/T_1 до 0,9.

Препарат для создания нейромышечного блока (миорелаксант)	Используемые схемы терапии	
	Рокурония бромид и сугаммадекс (2 мг/кг)	Цис-атракурий и неостигмин (50 мкг/кг)
N (число пациентов)	34	39

Медиана (мин)	1,9	7,2
Варьирование	0,7–6,4	4,2–28,2

Для немедленной реверсии

Время до восстановления после индуцированного сукцинилхолином (1 мг/кг) нейромышечного блока было сопоставимо с таковым для сугаммадекса (16 мг/кг, через 3 мин после введения миорелаксанта) после индуцированного рокурония бромидом (1,2 мг/кг) нейромышечного блока.

Таблица 6. Время (мин) от введения рокурония бромида и сугаммадекса или сукцинилхолина до восстановления до ответа T₁ 10 %.

Препарат для создания нейромышечного блока (миорелаксант)	Используемые схемы терапии	
	Рокурония бромид и сугаммадекс (16 мг/кг)	Сукцинилхолин (1 мг/кг)
N (число пациентов)	55	55
Медиана (мин)	4,2	7,1
Варьирование	3,5–7,7	3,7–10,5

В групповом анализе было показано следующее время восстановления с помощью сугаммадекса (16 мг/кг) после применения рокурония бромида (1,2 мг/кг).

Таблица 7. Время (мин) от введения сугаммадекса через 3 минуты после введения рокурония бромида до восстановления отношения 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 (число пациентов)	65	65	65
Медиана (мин)	1,5	1,3	1,1
Варьирование	0,5–14,3	0,5–6,2	0,5–3,3

Нарушение функции почек

В двух открытых клинических исследованиях проводилось сравнение эффективности и безопасности применения сугаммадекса у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или без него, подвергающихся хирургическому вмешательству. В одном из исследований сугаммадекс вводился для устранения блокады, вызванной рокурония бромидом, при наличии 1–2 посттетанических ответов (4 мг/кг; n = 68); в другом исследовании сугаммадекс вводился при появлении второго ответа в режиме

четырёхразрядной стимуляции (T_2) (2 мг/кг; $n = 30$). Восстановление нейромышечной проводимости после блокады было незначительно дольше у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. Случаев остаточной нейромышечной блокады или ее возобновления у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек в данных исследованиях не наблюдалось.

Влияние на интервал QTc

В трех клинических исследованиях ($n = 287$) сугаммадекса, применяемого в режиме монотерапии или в комбинации с рокурония бромидом или векурония бромидом, или в комбинации с пропофолом или севофлураном, не наблюдалось клинически значимого увеличения QT/QTc интервала. Эти данные подтверждаются анализом обобщенных результатов ЭКГ и нежелательных явлений в исследованиях фаз II и III.

Пациенты с морбидным ожирением

В ходе клинического исследования 188 пациентов, у которых было диагностировано патологическое ожирение (индекс массы тела ≥ 40 мг/м²), оценивалось время до восстановления после умеренной или глубокой нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом. Пациенты получали 2 мг/кг или 4 мг/кг сугаммадекса, в зависимости от уровня блокады, в дозе, соответствующей либо фактической массе тела, либо идеальной массе тела, случайным образом с двойным ослеплением. Объединенное по глубине блокады и нервно-мышечного блокирующего агента среднее время восстановления отношения ответов четырёхразрядной стимуляции (TOF) $\geq 0,9$ у пациентов, которым вводили сугаммадекс, исходя из фактической массы тела (1,8 минуты), было статистически значимо меньше ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, которым вводили сугаммадекс, исходя из идеальной массы тела (3,3 минуты).

Пациенты с тяжелыми системными заболеваниями

В исследовании с участием 331 пациента 3 и 4 класса по классификации оценки физического статуса пациента Американского общества анестезиологов (ASA) изучали частоту развития аритмий, связанных с приемом препарата (синусовая брадикардия, синусовая тахикардия, другие сердечные аритмии), после введения сугаммадекса.

У пациентов, получавших сугаммадекс (2 мг/кг, 4 мг/кг, 16 мг/кг), частота развития аритмии, связанной с приемом препарата, была в целом сходной с таковой при применении

неостигмина (максимальная доза от 50 мкг/кг до 5 мг) в комбинации с гликопирролатом (максимальная доза от 10 мкг/кг до 1 мг). Профиль нежелательных реакций у пациентов 3 и 4 класса по оценке ASA был в целом сходным с таковым у взрослых пациентов согласно данным исследований I–III фазы; следовательно, коррекция дозы не требуется (см. раздел 4.8.).

Дети

В исследовании с участием 288 пациентов в возрасте от 2 до < 17 лет изучали безопасность и эффективность применения сугаммадекса в сравнении с неостигмином для реверсии нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом или векурония бромидом. Восстановление от умеренной блокады до восстановления TOF-отношения $\geq 0,9$ в группе применения сугаммадекса в дозе 2 мг/кг было значительно быстрее в сравнении с группой применения неостигмина (геометрическое среднее составило 1,6 мин для сугаммадекса 2 мг/кг и 7,5 мин для неостигмина, отношение геометрических средних 0,22, ДИ 95 % (0,16, 0,32) ($p < 0,0001$)). Восстановление от глубокой блокады при применении сугаммадекса в дозе 4 мг/кг составило 2,0 мин (геометрическое среднее), что сходно с результатами, полученными у взрослых пациентов. Эти эффекты наблюдались во всех исследуемых возрастных когортах (от 2 до < 6 лет, от 6 до < 12 лет, от 12 до < 17 лет) после блокады, вызванной как рокурония бромидом, так и векурония бромидом (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры сугаммадекса рассчитываются на основе суммирования концентраций свободного сугаммадекса и сугаммадекса в составе комплекса сугаммадекс-миорелаксант. Фармакокинетические параметры, такие как клиренс (Cl) и объем распределения (V), считаются одинаковыми для сугаммадекса, находящегося вне комплекса, и сугаммадекса, находящегося в составе комплекса с миорелаксантом.

Распределение

Наблюдаемый объем распределения сугаммадекса в стабильном состоянии у взрослых пациентов с нормальной почечной функцией составляет от 11 до 14 л (основываясь на стандартном фармакокинетическом анализе без разделения на компартменты). Ни сугаммадекс, ни комплекс сугаммадекс-рокурония бромид не связываются с белками

плазмы крови или эритроцитами. При болюсном введении сугаммадекса в дозах от 1 до 16 мг/кг его фармакокинетика носит линейный характер.

Биотрансформация

Сугаммадекс выводится почками в неизменном виде. На настоящий момент в доклинических и клинических исследованиях метаболиты сугаммадекса не обнаружены.

Элиминация

У взрослых пациентов с нормальной почечной функцией, которым проводилась анестезия, период полувыведения ($T_{1/2}$) сугаммадекса составляет около 2 ч, а ожидаемый клиренс из плазмы — 88 мл/мин. Более 90 % дозы выводится в течение 24 ч; 96 % дозы выводится с мочой, из которых 95 % составляет неизмененный сугаммадекс. Менее чем 0,02 % сугаммадекса выводится через кишечник и с выдыхаемым воздухом. Применение сугаммадекса у здоровых добровольцев приводило к повышенному выведению почками рокурония бромида в комплексе с сугаммадексом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и пожилые

Фармакокинетические параметры у пожилых пациентов с различной степенью нарушения функции почек, которая измерялась с помощью определения клиренса креатинина, были оценены при использовании популяционного фармакокинетического анализа.

Результаты фармакокинетического исследования, в котором проводилось сравнение пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов с нормальной функцией почек, показали, что концентрации сугаммадекса в плазме были сходными в течение первого часа после введения препарата и впоследствии понижались быстрее в контрольной группе. Общая продолжительность действия сугаммадекса у пациентов с тяжелым нарушением функции почек была увеличена, что выражалось в 17-кратном ее удлинении. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек низкие концентрации сугаммадекса определялись в плазме по крайней мере 48 часов после введения препарата Сугаммадекс Сандоз.

Результаты второго исследования, в котором проводилось сравнение пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек с пациентами с нормальной функцией почек, показали, что клиренс сугаммадекса постепенно уменьшается и $T_{1/2}$

постепенно увеличивается со снижением функции почек. Показатели были в 2 раза и в 5 раз выше у пациентов с умеренным и тяжелым с нарушением функции почек соответственно. Сугаммадекс не обнаруживался после 7 дней после введения дозы пациентам с тяжелым нарушением функции почек.

Обобщенные данные фармакокинетических параметров сугаммадекса с учетом возраста и функции почек представлены ниже.

Таблица 8. Обобщенные данные фармакокинетических параметров сугаммадекса с учетом возраста и функции почек.

Параметры пациентов				Среднее значение прогнозируемых фармакокинетических параметров (КВ %)		
Демографическая группа	Почечная функция (клиренс креатинина мл/мин)			Клиренс мл/мин	Объем распределения (л)	Время полувыведения (ч)
Взрослые 40 лет, 75 кг	Нормальная		100	88 (22 %)	12	2 (21 %)
	Нарушенная	Легкая	50	51 (22 %)	13	4 (22 %)
		Средняя (умеренная)	30	31 (23 %)	14	6 (23 %)
		Тяжелая	10	9 (22 %)	14	19 (24 %)
Пожилые 75 лет, 75 кг	Нормальная		80	75 (23 %)	12	2 (21 %)
	Нарушенная	Легкая	50	51 (24 %)	13	3 (22 %)
		Средняя (умеренная)	30	31 (23 %)	14	6 (23 %)
		Тяжелая	10	9 (22 %)	14	19 (23 %)
Подростки 15 лет, 56 кг	Нормальная		95	77 (23 %)	9	2 (22 %)
	Нарушенная	Легкая	48	44 (23 %)	10	3 (22 %)
		Средняя (умеренная)	29	27 (22 %)	10	5 (23 %)
		Тяжелая	10	8 (21 %)	11	17 (23 %)
Дети 7 лет, 23 кг	Нормальная		51	37 (22 %)	4	2 (20 %)
	Нарушенная	Легкая	26	19 (22 %)	4	3 (22 %)
		Средняя (умеренная)	15	11 (22 %)	4	5 (22 %)
		Тяжелая	5	3 (22 %)	5	20 (25 %)

КВ — коэффициент вариации

Пол

Различия фармакокинетики в зависимости от пола не наблюдались.

Расовая принадлежность

В исследовании с участием здоровых субъектов европейского и японского происхождения клинически значимые различия фармакокинетических показателей не выявлены.

Ограниченные данные не указывают на различия фармакокинетических показателей у представителей негроидной расы или афроамериканцев.

Масса тела

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых и пожилых пациентов не продемонстрировал клинически значимой зависимости выведения или объема распределения сугаммадекса от массы тела.

Ожирение

В одном клиническом исследовании у пациентов с патологическим ожирением сугаммадекс применялся в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг в соответствии с фактической ($n = 76$) или идеальной ($n = 74$) массой тела. Экспозиция сугаммадекса увеличивалась дозозависимо и линейно в соответствии с фактической или идеальной массой тела. Клинически значимых различий фармакокинетических параметров у пациентов с патологическим ожирением и в общей популяции не выявлено.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особых рисков для человека на основании традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, потенциала генотоксичности и токсичности в отношении репродуктивной функции, местной переносимости или совместимости с кровью.

Сугаммадекс быстро выводится из организма у доклинических видов животных, хотя в костях и зубах ювенильных крыс обнаруживались остаточные количества сугаммадекса.

Доклинические исследования на молодых, взрослых и зрелых крысах показывают, что сугаммадекс не оказывает отрицательного влияния на цвет или качество костей, структуру костей или метаболизм костной ткани. Сугаммадекс не влияет на восстановление после перелома и ремоделирование кости.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- 1 М раствор хлороводородной кислоты (для коррекции pH).
- 1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH).
- Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Фармацевтическая несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Физическая несовместимость

Физическая несовместимость сугаммадекса наблюдалась с верапамилом, ондансетроном и ранитидином.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной) для защиты от света при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

После разведения

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность после разведения при использовании в течение 48 часов при температуре 2–25 °С. С микробиологической точки зрения, разведенный препарат должен быть использован сразу же после приготовления. Если препарат не используется немедленно, пользователь должен самостоятельно определить время и условия хранения перед использованием, обычно не более 24 часов при температуре 2–8 °С, за исключением случаев, когда разведение препарата проводится в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 2 мл или 5 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла гидролитического класса I, закупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками серого цвета и обжатые алюминиевыми колпачками с откидным пластиковым элементом светло-оранжевого цвета.

Вторичная упаковка

По 10 флаконов по 2 мл или 5 мл вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Примечание: допускается наличие контроля первого вскрытия картонной пачки (перфорация).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препарат Сугаммадекс Сандоз может быть введен в одну систему для внутривенного введения вместе со следующими инфузионными растворами: 0,9 % (9 мг/мл) раствором натрия хлорида; 5 % (50 мг/мл) раствором глюкозы; 0,45 % (4,5 мг/мл) раствором натрия хлорида с 2,5 % (25 мг/мл) раствором глюкозы; раствором Рингера с молочной кислотой; раствором Рингера; 5 % (50 мг/мл) раствором глюкозы в 0,9 % (9 мг/мл) растворе натрия хлорида.

Инфузионная система должна быть тщательно промыта (например, 0,9 % раствором натрия хлорида) между применением препарата Сугаммадекс Сандоз и других препаратов.

Применение у детей

Для применения у детей препарат Сугаммадекс Сандоз можно развести 0,9 % (9 мг/мл) раствором натрия хлорида до концентрации 10 мг/мл (см. раздел 4.2.).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сугаммадекс Сандоз доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>