

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СУГАМАДЕКС-ВІСТА
(SUGAMMADEX-VISTA)

Склад:

діюча речовина: сугамадекс;

1 мл розчину містить сугамадексу 100 мг, еквівалентний сугамадексу натрію 108,8 мг;
допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до злегка жовто-коричневого кольору, практично вільний від часток у флаконі з безбарвного скла типу I (2 мл або 6 мл) з гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з кольоровою кришечкою flip top.

Фармакотерапевтична група. Антидоти. Код АТХ V03A B35.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сугамадекс – це модифікований гамма-циклодекстрин, який селективно зв'язує міорелаксанти. Він формує у плазмі крові комплекс із нейром'язовими блокуючими агентами рокуронієм і векуронієм, зменшуючи кількість нейром'язового блокатора, здатного зв'язуватися з нікотиновими рецепторами у нейром'язовому синапсі. Це призводить до реверсії нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм або векуронієм.

У ході досліджень залежності ефекту від дози сугамадекс застосовували в дозах від 0,5 мг/кг до 16 мг/кг при нейром'язовій блокаді, спричиненій рокуронієм (0,6, 0,9, 1,0 і 1,2 мг/кг рокуронію броміду з дозою підтримки або без неї) або векуронієм (0,1 мг/кг векуронію броміду з дозою підтримки або без неї). Сугамадекс застосовували в різні моменти часу блокади та при різній глибині блокади. У цих дослідженнях спостерігалася чітка залежність ефекту від дози.

Сугамадекс можна застосовувати в різні моменти часу після введення рокуронію або векуронію броміду.

Стандартна реверсія – глибока нейром'язова блокада.

Під час основного дослідження пацієнти були рандомізовані у групи, які отримували або рокуроній, або векуроній. Після останньої дози рокуронію або векуронію при рівні 1–2 посттетанічних скорочень вибірково застосовували сугамадекс у дозі 4 мг/кг або неостигмін у дозі 70 мкг/кг. Час від початку застосування сугамадексу або неостигміну до відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 становив:

Час (хв) від застосування сугамадексу або неостигміну при глибокій нейром'язовій блокаді (1-2 посттетанічних скорочення), спричиненій рокуронієм або векуронієм, до відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9.

Нейром'язовий блокуючий агент	Режим лікування	
	Сугамадекс (4,0 мг/кг)	Неостигмін (70 мкг/кг)
Рокуроній		
N	37	37
Середнє значення (хв)	2,7	49
Діапазон	1,2–16,1	13,3–145,7

Векуроній		
N	47	36
Середнє значення (хв)	3,3	49,9
Діапазон	1,4-68,4	46-312,7

Стандартна реверсія – помірної нейром’язової блокади.

В іншому основному дослідженні пацієнти були рандомізовані у групи, які отримували або рокуроній, або векуроній. Після останньої дози рокуронію або векуронію, при повторній появі T₂ застосовували вибірково сугамадекс у дозі 2 мг/кг або неостигмін у дозі 50 мкг/кг. Час від початку застосування сугамадексу або неостигміну до відновлення співвідношення T₄/T₁ до 0,9 становив:

Час (хв) від застосування сугамадексу або неостигміну при повторній появі T₂ після застосування рокуронію або векуронію до відновлення співвідношення T₄/T₁ до 0,9.

Нейром’язовий блокуючий агент	Режим лікування	
	Сугамадекс (2,0 мг/кг)	Неостигмін (50 мкг/кг)
Рокуроній		
N	48	48
Середнє значення (хв)	1,4	17,6
Діапазон	0,9–5,4	3,7–106,9
Векуроній		
N	48	45
Середнє значення (хв)	2,1	18,9
Діапазон	1,2–64,2	2,9–76,2

Реверсію сугамадексом нейром’язової блокади, спричиненої рокуронієм, порівнювали з реверсією неостигміном нейром’язової блокади, спричиненої цис-атракуріумом. При повторній появі T₂ застосовували 2 мг/кг сугамадексу або 50 мкг/кг неостигміну. Застосування сугамадексу призводило до більш швидкої реверсії нейром’язової блокади, спричиненої рокуронієм, порівняно з реверсією нейром’язової блокади, спричиненої Цис-атракуріумом, при застосуванні неостигміну:

Час (хв) від застосування сугамадексу або неостигміну при повторній появі T₂ після застосування рокуронію або цис-атракуріуму до відновлення співвідношення T₄/T₁ до 0,9.

Нейром’язовий блокуючий агент	Режим лікування	
	Рокуроній і сугамадекс (2,0 мг/кг)	Цис-атракуріум і неостигмін (50 мкг/кг)
N	34	39
Середнє значення (хв)	1,9	7,2
Діапазон	0,7–6,4	4,2–28,2

Негайна реверсія.

Час до відновлення після нейром’язової блокади, спричиненої сукцинілхоліном (1 мг/кг), порівнювався з відновленням при застосуванні сугамадексу (16 мг/кг, на 3 хв пізніше) після нейром’язової блокади, спричиненої рокуронієм (1,2 мг/кг):

Час (хв) від застосування рокуронію і сугамадексу або сукцинілхоліну до відновлення T₁ до 10 %.

Нейром’язовий агент	Режим лікування	
	Рокуроній і сугамадекс (16,0 мг/кг)	Сукцинілхолін (1,0 мг/кг)
N	55	55

Середнє значення (хв)	4,2	7,1
Діапазон	3,5–7,7	3,7–10,5

В об'єднаному аналізі були отримані наступні дані стосовно часу відновлення при застосуванні 16 мг/кг сугамадексу після введення 1,2 мг/кг рокуронію броміду:

Час (хв) від застосування сугамадексу (через 3 хв після введення рокуронію) до відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9, 0,8 або 0,7.

	T_4/T_1 співвідношення до 0,9	T_4/T_1 співвідношення до 0,8	T_4/T_1 співвідношення до 0,7
N	65	65	65
Середнє значення (хв)	1,5	1,3	1,1
Діапазон	0,5–14,3	0,5–6,2	0,5–3,3

Порушення функції нирок.

Ефективність і безпека застосування сугамадексу при оперативному втручанні у пацієнтів з/без тяжкої форми порушення функції нирок порівнювалися у двох відкритих дослідженнях. В одному дослідженні сугамадекс застосовували після нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм, при рівні 1–2 посттетанічних скорочень (4 мг/кг; N=68); в іншому дослідженні сугамадекс вводили при повторному виникненні T_2 (2 мг/кг; N=30). Відновлення після нейром'язової блокади відбувалося трохи довше у пацієнтів із тяжкою формою порушення функції нирок порівняно з пацієнтами без порушення функції нирок. У цих дослідженнях у пацієнтів із тяжкою формою порушення функції нирок не спостерігалось залишкової або повторної нейром'язової блокади.

Пацієнти з патологічним ожирінням.

У ході клінічного дослідження з участю 188 пацієнтів, у яких діагностовано патологічне ожиріння (індекс маси тіла ≥ 40 кг/м²), досліджувався час відновлення після помірної або глибокої нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм або векуронієм. Пацієнти отримували 2 мг/кг або 4 мг/кг сугамадексу, залежно від рівня блокади, дозованої відповідно за фактичною масою тіла або ідеальною масою тіла випадковим чином, за дизайном подвійного засліплення. Відповідно до об'єднаних даних щодо всієї глибини блокади та нейром'язового блокуючого агента, середній час відновлення співвідношення «train-of four» (TOF) $\geq 0,9$ у пацієнтів, дозування для яких визначали за фактичною масою тіла (1,8 хвилини), був статистично достовірно швидшим ($p < 0,0001$) порівняно з таким у пацієнтів, дозування для яких визначали за ідеальною масою тіла (3,3 хвилини).

Педіатричні пацієнти.

Дослідження за участю 288 пацієнтів віком від 2 до < 17 років вивчало безпеку та ефективність сугамадексу порівняно з неостигміном як агентом, що зменшує нервово-м'язову блокаду, спричинену рокуронієм або векуронієм. Відновлення від помірної блокади до співвідношення «train-of four» TOF $\geq 0,9$ було значно швидшим у групі сугамадексу 2 мг/кг порівняно з групою неостигміну (середнє геометричне 1,6 хвилини для сугамадексу 2 мг/кг і 7,5 хвилини для неостигміну, співвідношення геометричних середніх 0,22, 95% ДІ (0,16, 0,32), ($p < 0,0001$)). Сугамадекс у дозі 4 мг/кг досягав повернення з глибокого блоку із середнім геометричним значенням 2,0 хвилини, подібно до результатів, які спостерігалися у дорослих. Ці ефекти були постійними для всіх досліджуваних вікових когорт (від 2 до < 6; від 6 до < 12; від 12 до < 17 років) і як для рокуронію, так і для векуронію. (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з тяжкими системними захворюваннями.

У ході дослідження з участю 331 пацієнта, стан яких був оцінений як клас 3 або 4 за класифікацією Американської спільноти анестезіологів (ASA), вивчали частоту аритмій, спричинених лікуванням (синусова брадикардія, синусова тахікардія або інші серцеві

аритмії) після введення сугамадексу.

У пацієнтів, які отримували сугамадекс (2 мг/кг, 4 мг/кг або 16 мг/кг), частота аритмій, що раптово виникали при лікуванні, зазвичай була подібною до такої при застосуванні неостигміну (50 мкг/кг до 5 мг максимальної дози) + глікопіролату (10 мкг/кг до 1 мг максимальної дози). Відсоток пацієнтів із синусовою брадикардією, що раптово виникала при лікуванні, був значно нижчим ($p=0,026$) у групі, яка отримувала 2 мг/кг сугамадексу порівняно з групою неостигміну. Відсоток пацієнтів із синусовою тахікардією, що раптово виникала при лікуванні, був значно нижчим у групах застосування 2 мг/кг та 4 мг/кг сугамадексу порівняно з групою неостигміну ($p=0,007$ та $0,036$ відповідно). Профіль побічних реакцій у пацієнтів класів 3 та 4 АСА, як правило, був подібним до профілю у дорослих пацієнтів у зведених дослідженнях фази 1–3; тому коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Побічні реакції».)

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні показники сугамадексу були визначені на підставі загальної суми концентрацій цього лікарського засобу, не зв'язаного в комплексі та зв'язаного в комплексі. У пацієнтів, яким проводиться анестезія, такі фармакокінетичні показники як кліренс і об'єм розподілу, є однаковими для сугамадексу, не зв'язаного в комплексі та зв'язаного в комплексі.

Розподіл.

Об'єм розподілу сугамадексу у рівноважному стані становить приблизно 11–14 л у дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок (згідно із загальноприйнятим некомпартментальним фармакокінетичним аналізом). Ні сугамадекс, ні комплекс «сугамадекс–рокуроній» не зв'язуються з білками плазми крові або еритроцитами, що продемонстровано *in vitro* з використанням плазми і цільної крові людини (чоловічої статі). При внутрішньовенному болюсному введенні в дозах від 1 до 16 мг/кг сугамадекс демонструє лінійну кінетику.

Метаболізм.

У доклінічних і клінічних дослідженнях метаболіти сугамадексу виявлені не були; як шлях виведення спостерігалася тільки ниркова екскреція незміненого лікарського засобу.

Виведення.

У дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок, яким проводять анестезію, період напіввиведення ($t_{1/2}$) сугамадексу становить приблизно 2 години, а розрахунковий кліренс із плазми крові – приблизно 88 мл/хв. Мас-балансове дослідження показало, що більше 90 % дози виводиться впродовж 24 годин. 96 % дози виводиться з сечею, з яких як мінімум 95 % - незмінений сугамадекс. Менше 0,02 % сугамадексу виводиться з калом і повітрям, що видихається. При застосуванні сугамадексу у здорових добровольців спостерігалася посилення виведення нирками рокуронію у складі комплексу.

Окремі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок та вік.

У фармакокінетичному дослідженні, в якому порівнювали показники у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок та у пацієнтів з нормальною нирковою функцією, рівні сугамадексу у плазмі крові були подібними принаймні протягом першої години після введення, а потім знижувалися з більшою швидкістю в групі контролю. Сумарна експозиція сугамадексу була пролонгованою, що призводило до зростання експозиції приблизно в 17 разів у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок. У пацієнтів із тяжкою формою порушення функції нирок низькі концентрації сугамадексу визначаються протягом щонайменше 48 годин після застосування лікарського засобу. У другому дослідженні, де порівнювалося застосування пацієнтам із помірною або тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам із нормальною функцією нирок, виведення сугамадексу поступово зменшувалося та $t_{1/2}$ поступово подовжувався зі зниженням функції нирок. Експозиція була в 2 рази та в 5 разів вищою у пацієнтів із

помірною та тяжкою нирковою недостатністю відповідно. Концентрація сугамадексу не виявлялася пізніше 7 днів після введення дози у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю.

Фармакокінетичні показники сугамадексу залежно від вікової групи і функції нирок (на основі компартментального моделювання) представлені у таблиці нижче.

Окремі характеристики пацієнта				Прогнозовані показники фармакокінетики (КВ* %)		
Демографічні показники Вік, вага	Функція нирок (кліренс креатиніну, мл/хв)			Кліренс, мл/хв. (КВ)	Об'єм розподілу в рівноважному стані, л (КВ)	Період напів- виведення, год (КВ)
Дорослі	Норма		100	84 (24)	13	2 (22)
40 років 75 кг	Порушення (форма):	легка	50	47 (25)	14	4 (22)
		помірна	30	28 (24)	14	7 (23)
		тяжка	10	8 (25)	15	24 (25)
Літній вік	Норма		80	70 (24)	13	3 (21)
75 років 75 кг	Порушення (форма):	легка	50	46 (25)	14	4 (23)
		помірна	30	28 (25)	14	7 (23)
		тяжка	10	8 (25)	15	24 (24)
Підлітки	Норма		95	72 (25)	10	2 (21)
15 років 56 кг	Порушення (форма):	легка	48	40 (24)	11	4 (23)
		помірна	29	24 (24)	11	6 (24)
		тяжка	10	7 (25)	11	22 (25)
Середній вік дитини	Норма		60	40 (24)	5	2 (22)
9 років 29 кг	Порушення (форма):	легка	30	21 (24)	6	4 (22)
		помірна	18 6	12 (25)	6	7 (24)
		тяжка		3 (26)	6	25 (25)
Ранній вік дитини	Норма		39	24 (25)	3	2 (22)
4 років 16 кг	Порушення (форма):	легка	19	11 (25)	3	4 (23)
		помірна	12 4	6 (25)	3	7 (24)
		тяжка		2 (25)	3	28 (26)

*КВ – коефіцієнт варіації.

Стать.

Не спостерігалось відмінностей залежно від статі.

Раса.

У дослідженні з участю здорових добровольців японського і європейського походження не спостерігалось клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних показників. Обмежені дані не вказують на відмінності фармакокінетичних показників у представників негроїдної раси.

Маса тіла.

Популяційний фармакокінетичний аналіз у дорослих пацієнтів і пацієнтів літнього віку показав відсутність клінічно значущого взаємозв'язку між кліренсом, об'ємом розподілу і масою тіла.

Ожиріння.

У ході одного клінічного дослідження з залученням пацієнтів із патологічним ожирінням сугамадекс 2 мг/кг та 4 мг/кг дозували відповідно до фактичної маси тіла (n = 76) або ідеальної маси тіла (n = 74). Експозиція сугамадексу збільшувалася лінійно залежно від дози після введення відповідно до фактичної маси тіла або ідеальної маси тіла. Ніяких

клінічно значущих відмінностей у фармакокінетичних параметрах між пацієнтами з патологічним ожирінням та загальною популяцією не спостерігалось.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі. Реверсія нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм або векуронієм.

Діти. Сугамадекс рекомендується для застосування дітям і підліткам віком від 2 до 17 років лише для стандартної реверсії блокади, спричиненої рокуронієм.

Противоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інформація, представлена в цьому розділі, ґрунтується на даних про спорідненість у зв'язуванні між сугамадексом та іншими лікарськими засобами, даних неклінічних експериментів, клінічних досліджень і моделювань з використанням моделі, що враховує фармакодинамічний ефект нейром'язових блокаторів і сугамадексу, а також на даних про фармакокінетичну взаємодію між нейром'язовими блокаторами і сугамадексом. З огляду на ці дані, не очікується клінічно значущої фармакодинамічної взаємодії з іншими лікарськими засобами, за винятком нижченаведеного:

- не можна виключити взаємодію за типом заміщення з тореміфеном і фусидовою кислотою (не очікується клінічно значущої взаємодії за типом захоплення);

- не можна виключити взаємодію за типом захоплення з гормональними контрацептивами (не очікується взаємодії за типом заміщення).

Взаємодії, що потенційно впливають на ефективність сугамадексу (взаємодії за типом заміщення).

Оскільки деякі лікарські засоби застосовують після введення сугамадексу, теоретично рокуроній або векуроній можуть витіснятися з комплексу з сугамадексом. На даний час взаємодії за типом заміщення очікуються лише для декількох лікарських засобів (тореміфен і фусидова кислота). У результаті може спостерігатися відновлення нейром'язової блокади. У цій ситуації необхідно підтримувати штучну вентиляцію легенів у пацієнта. Введення лікарського засобу, що спричиняє заміщення, у разі інфузії слід припинити. У ситуаціях, коли може виникати взаємодія за типом заміщення, стан пацієнта слід ретельно контролювати для виявлення ознак відновлення нейром'язової блокади (приблизно впродовж 15 хвилин) після парентерального введення інших лікарських засобів, які застосовуються впродовж 7,5 години після введення сугамадексу.

Тореміфен.

При застосуванні тореміфену, що має відносно високу спорідненість із сугамадексом стосовно зв'язування, а також концентрація у плазмі крові якого може бути відносно високою, існує вірогідність витіснення векуронію або рокуронію з комплексу із сугамадексом. Лікарі повинні пам'ятати, що з цієї причини відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 може бути сповільнене у пацієнтів, які отримали тореміфен у день операції.

Внутрішньовенне введення фусидової кислоти.

Застосування фусидової кислоти у передопераційний період може призвести до деякої затримки відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9. Не очікується повторення нейром'язової блокади у післяопераційний період, оскільки період введення фусидової кислоти становить декілька годин, а рівні в крові зберігаються впродовж 2–3 днів.

Взаємодії, що потенційно впливають на ефективність інших лікарських засобів (взаємодії за типом захоплення).

Внаслідок введення сугамадексу деякі лікарські засоби можуть стати менш ефективними через зниження (вільної) концентрації у плазмі крові. Якщо виникає така ситуація, лікареві рекомендовано розглянути можливість повторного введення того ж лікарського

засобу, терапевтично еквівалентного лікарського засобу (переважно іншого хімічного класу) і/або, у відповідних випадках, провести нефармакологічні процедури.
Гормональні контрацептиви.

Взаємодія між сугамадексом у дозі 4 мг/кг і прогестероном може призвести до зниження сили дії прогестерону (34 % AUC), що аналогічне зниженню, яке спостерігалось при застосуванні добової дози перорального контрацептива на 12 годин пізніше, що може призвести до зниження ефективності контрацептива. Для естрогенів очікується зниження ефекту. Тому застосування болюсної дози сугамадексу розглядається як еквівалентне одній пропущеній добовій дозі стероїдного перорального контрацептива (комбінованого або одного прогестогену). Якщо пероральний контрацептив був застосований у день введення сугамадексу, необхідно звернутися до розділу інструкції для медичного застосування перорального контрацептива, що описує дії у разі пропуску дози.

У разі застосування гормональних контрацептивів, які не приймають перорально, пацієнт повинен використовувати додатковий негормональний контрацептивний метод протягом наступних 7 днів і дотримуватись рекомендацій, вказаних в інструкції із застосування контрацептива.

Взаємодії, спричинені тривалим ефектом рокуронію чи векуронію.

При застосуванні у післяопераційний період лікарських засобів, що посилюють нейром'язову блокаду, необхідно приділяти особливу увагу можливому відновленню нейром'язової блокади. Необхідно звернутися до інструкції для медичного застосування рокуронію або векуронію для отримання переліку специфічних лікарських засобів, які посилюють нейром'язову блокаду. У разі відновлення нейром'язової блокади пацієнт може потребувати механічної вентиляції легень або повторного введення сугамадексу.

Вплив на лабораторні тести.

У цілому сугамадекс не впливає на лабораторні тести, за винятком, можливо, кількісного визначення прогестерону в сироватці крові. Вплив на результат цього тесту спостерігався при плазмовій концентрації сугамадексу 100 мкг/мл (максимальний рівень у плазмі крові після болюсної ін'єкції 8 мг/кг).

У дослідженні з участю здорових добровольців введення сугамадексу в дозах 4 мг/кг і 16 мг/кг призводило до максимальної середньої пролонгації аЧТЧ (активованого часткового тромбoplastинового часу) на 17 та 22 % відповідно, та ПЧ (протромбінового часу) (МНС) (міжнародного нормалізованого співвідношення) – на 11 та 22 % відповідно. Ці граничні середні значення пролонгації аЧТЧ та ПЧ (МНС) спостерігалися протягом короткого часу (≤ 30 хвилин).

У дослідженнях *in vitro* спостерігалася фармакодинамічна взаємодія (пролонгація аЧТЧ і ПЧ) при застосуванні з антагоністами вітаміну К, нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепариноїдами, ривароксабаном і дабігатраном.

Діти.

Офіційних досліджень взаємодій не проводили. Вказані вище взаємодії у дорослих пацієнтів, а також застереження розділу «Особливості застосування» слід брати до уваги при лікуванні дітей.

Особливості застосування.

Згідно зі стандартною практикою у період постанестезії після нейром'язової блокади рекомендовано проводити моніторинг стану пацієнта у післяопераційний період для виявлення небажаних ускладнень, включаючи відновлення нейром'язової блокади.

Моніторинг дихальної функції під час відновлення.

Штучна вентиляція легень обов'язкова до відновлення адекватного самостійного дихання після реверсії нейром'язової блокади.

Навіть якщо нейром'язова провідність відновила повністю, інші лікарські засоби, що застосовували під час і після операції, можуть пригнічувати дихальну функцію; з цієї причини може бути потрібне продовження штучної вентиляції.

Якщо після екстубації повторно виникає нейром'язова блокада, необхідно забезпечити адекватну вентиляцію легень.

Повторна нейром'язова блокада.

У ході клінічних досліджень повідомляли про повторне виникнення нейром'язової блокади, головним чином при введенні неоптимальних доз (у дослідженнях з визначення дози). Для запобігання повторній нейром'язовій блокаді слід застосовувати рекомендовані дози для рутинної або негайної реверсії.

Вплив на гемостаз.

У ході досліджень з участю здорових добровольців введення сугамадексу в дозах 4 мг/кг та 16 мг/кг призвело до максимальної середньої пролонгації активованого часткового тромбoplastинного часу (аЧТЧ) на 17 та 22 % відповідно та протромбінового часу (міжнародного нормалізованого співвідношення) (ПЧ (МНС) на 11 та 22 % відповідно. Ці граничні середні значення пролонгації аЧТЧ та ПЧ (МНС) спостерігалися протягом короткого часу (≤ 30 хвилин). За даними клінічної інформації ($n=3519$), не спостерігалось клінічно значущого впливу винятково сугамадексу в дозі 4 мг/кг або його комбінації з антикоагулянтами на частоту виникнення такого ускладнення, як кровотеча, під час або після оперативного втручання.

У ході спеціального дослідження з участю 1184 хірургічних пацієнтів, яким одночасно застосовували антикоагулянти, спостерігалось невелике і минуле збільшення аЧТЧ та ПЧ (МНС), пов'язане з застосуванням сугамадексу в дозі 4 мг/кг, що не призвело до підвищеного ризику кровотечі порівняно з таким при звичайному лікуванні.

У дослідженнях *in vitro* спостерігалась фармакодинамічна взаємодія (продлонгація аЧТЧ і ПЧ) при застосуванні лікарського засобу з антагоністами вітаміну К, нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепариноїдами, ривароксабаном і дабігатраном. У пацієнтів, які отримували стандартне профілактичне лікування антикоагулянтами в післяопераційний період, така фармакодинамічна взаємодія не була клінічно значущою. Слід з обережністю застосовувати сугамадекс пацієнтам, які отримують антикоагулянти для лікування уже існуючого або супутнього захворювання.

Не можна виключити підвищений ризик кровотечі у пацієнтів:

- із вродженим дефіцитом К-вітамінозалежних факторів згортання крові;
- з коагулопатіями;
- при застосуванні похідних кумарину, а також коли МНС вище 3,5;
- при застосуванні антикоагулянтів і сугамадексу в дозі 16 мг/кг.

При медичних показаннях застосування сугамадексу у таких пацієнтів анестезіолог повинен проаналізувати переваги лікування і можливий ризик кровотечі, враховуючи анамнез пацієнта щодо кровотеч та тип запланованого хірургічного втручання. При застосуванні сугамадексу у таких пацієнтів рекомендовано проводити моніторинг гемостазу і показників згортання крові.

Рецидив нейром'язової блокади.

У ході клінічних досліджень з участю пацієнтів, які отримували рокуроній або векуроній, де сугамадекс вводили у стандартній рекомендованій дозі для досягнення нейром'язової блокади ($N=2022$) спостерігалась 0,20 % частота рецидиву нейром'язової блокади, що базується на нейром'язовому моніторингу або клінічних доказах. Застосування у нижчих дозах, ніж рекомендовано, може призвести до підвищеного ризику рецидиву нейром'язової блокади після первинного введення і тому не рекомендується.

Час очікування при повторному введенні нейром'язових блокаторів після реверсії із застосуванням сугамадексу.

Повторне застосування рокуронію або векуронію після стандартної реверсії (до 4 мг/кг сугамадексу):

Мінімальний час очікування	Нейром'язові блокатори і доза
5 хвилин	1,2 мг/кг рокуронію
4 години	0,6 мг/кг рокуронію або 0,1 мг/кг векуронію

Початок нейром'язової блокади може подовжитися приблизно на 4 хвилини, а тривалість нейром'язової блокади може бути скороченою приблизно до 15 хвилин після повторного застосування рокуронію в дозі 1,2 мг/кг протягом 30 хвилин.

З огляду на результати фармакокінетичного моделювання, для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості рекомендований проміжок часу до повторного введення рокуронію в дозі 0,6 мг/кг або векуронію в дозі 0,1 мг/кг після стандартного відновлення нейром'язової провідності сугамадексом повинен становити 24 години. Якщо необхідний більш короткий проміжок часу, доза рокуронію для нової нейром'язової блокади повинна становити 1,2 мг/кг.

Повторне введення рокуронію або векуронію після негайної реверсії (16 мг/кг сугамадексу). У дуже рідких випадках, коли виникає така необхідність, час очікування становить 24 години.

Якщо виникає необхідність нейром'язової блокади раніше, ніж закінчився рекомендований час очікування, слід застосовувати нестероїдні нейром'язові блокатори. Початок дії деполаризуючого нейром'язового блокатора може наступати дещо пізніше, ніж очікується, оскільки основна частина постсинаптичних нікотинних рецепторів все ще може бути зайнята нейром'язовим блокатором.

Порушення функції нирок.

Застосування сугамадексу не рекомендоване пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок, включаючи пацієнтів, яким необхідне проведення діалізу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Анестезія легкого ступеня.

Коли в клінічних дослідженнях нейром'язову блокаду навмисно знімали в середині дії анестезії, іноді спостерігалися ознаки легкої анестезії (рух, кашель, гримаси або смоктання ендотрахеальної трубки). У разі якщо нейром'язова блокада знята, а анестезія продовжує діяти, відповідно до клінічних показань слід ввести пацієнтові додаткові дози анестетика та/або опіюїда.

Виражена брадикардія.

В окремих випадках виражена брадикардія спостерігалася протягом декількох хвилин після введення сугамадексу для реверсії нейром'язової блокади. Іноді брадикардія може призводити до зупинки серця. Слід проводити ретельний моніторинг змін гемодинаміки у пацієнта під час і після реверсії нейром'язової блокади. Якщо спостерігається клінічно значуща брадикардія, слід призначити антихолінергічні лікарські засоби, наприклад атропін.

Порушення функції печінки.

Сугамадекс не метаболізується і не виводиться печінкою; з цієї причини не проводили цільових досліджень з участю пацієнтів з порушенням функції печінки. Лікування пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки необхідно проводити з великою обережністю. У разі порушення функції печінки, що супроводжується коагулопатією, див. вищенаведену інформацію стосовно впливу на гемостаз.

Застосування в інтенсивній терапії.

Не вивчали застосування сугамадексу пацієнтам, які отримували рокуроній або векуроній в умовах інтенсивної терапії.

Застосування сугамадексу для реверсії нейром'язової блокади, спричиненої іншими нейром'язовими блокуючими агентами (за винятком рокуронію та векуронію).

Сугамадекс не слід застосовувати для реверсії блокади, спричиненої нестероїдними нейром'язовими блокуючими агентами, такими як сукцинілхолін або сполуки бензилізохіноліну.

Сугамадекс не слід застосовувати для реверсії нейром'язової блокади, спричиненої стероїдними нейром'язовими блокуючими агентами, за винятком рокуронію та векуронію, оскільки немає інформації щодо ефективності та безпеки для таких випадків.

Сугамадекс не рекомендується застосовувати для реверсії нейром'язової блокади, спричиненої панкуронієм, оскільки інформації щодо його застосування у таких випадках недостатньо.

Затримка відновлення.

При станах, пов'язаних зі сповільненим кровотоком, таких як захворювання серцево-судинної системи, літній вік, набряки (наприклад, при тяжкій формі порушення функції печінки), час відновлення може подовжуватися.

Реакції підвищеної чутливості до лікарського засобу.

Лікар повинен бути готовий до можливого розвитку реакцій підвищеної чутливості до лікарського засобу (включаючи анафілактичні реакції) і вжити необхідних заходів із їх попередження (див. розділ «Побічні реакції»).

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (9,7 мг натрію на 1 мл), тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Клінічна інформація щодо застосування сугамадексу у період вагітності відсутня.

Дослідження на тваринах не показали безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток. Слід з обережністю застосовувати сугамадекс вагітним жінкам.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає сугамадекс у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що сугамадекс проникає у грудне молоко. Оральна абсорбція циклодекстрину є, як правило, низькою; не передбачається впливу на дитину при одноразовому введенні сугамадексу жінці, яка годує груддю.

Застосовувати з обережністю жінкам у період годування груддю.

Фертильність. Вплив сугамадексу на фертильність людини не досліджували. Дослідження на тваринах щодо оцінки фертильності не виявили негативних наслідків.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Інформація щодо впливу сугамадексу на здатність керувати автотранспортом або механізмами відсутня.

Спосіб застосування та дози.

Шлях введення. Сугамадекс застосовувати внутрішньовенно у вигляді одноразової болюсної ін'єкції. Болюсну ін'єкцію необхідно зробити швидко, протягом 10 секунд, в існуючу систему для внутрішньовенного введення.

Під час клінічних досліджень введення сугамадексу здійснювалося лише у вигляді одноразової болюсної ін'єкції.

Лікарський засіб може застосовувати тільки лікар-анестезіолог або під його наглядом. Рекомендується використання відповідної техніки нейром'язового моніторингу для спостереження за відновленням після нейром'язової блокади.

Рекомендована доза сугамадексу залежить від рівня нейром'язової блокади, яка повинна бути реверсована, та не залежить від режиму анестезії.

Сугамадекс можна застосовувати для реверсії різних ступенів глибини нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм або векуронієм.

Дорослі.

Стандартна реверсія нейром'язової блокади.

Рекомендована доза сугамадексу при відновленні, що досягає щонайменше рівня 1-2 посттетанічних скорочень при блокаді, спричиненій рокуронієм або векуронієм,

становить 4,0 мг/кг маси тіла. Середній час відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 - близько 3 хвилини.

Рекомендована доза лікарського засобу у разі спонтанного відновлення повторної появи T_2 при блокаді, спричиненій рокуронієм або векуронієм, становить 2 мг/кг маси тіла. Середній час відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 - близько 2 хвилини.

При застосуванні рекомендованих доз для стандартної реверсії відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 відбувається дещо швидше, якщо нейром'язова блокада спричинена рокуронієм, а не векуронієм.

Негайна реверсія нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм.

При виникненні необхідності негайної реверсії нейром'язової блокади, спричиненої рокуронієм, рекомендована доза сугамадексу становить 16 мг/кг маси тіла. При застосуванні 16 мг/кг сугамадексу через 3 хвилини після болюсної дози 1,2 мг/кг рокуронію броміду можна очікувати, що середній час до відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 становить близько 1,5 хвилини.

Немає даних щодо застосування сугамадексу для негайної реверсії блокади, спричиненої векуронієм.

Повторне введення сугамадексу.

Повторне введення сугамадексу в дозі 4 мг/кг рекомендується у виняткових ситуаціях поновлення нейром'язової блокади у післяопераційний період після початкової дози сугамадексу 2 мг/кг або 4 мг/кг. Після застосування другої дози сугамадексу необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта, щоб упевнитись у повному відновленні нейром'язової функції.

Повторне введення рокуронію або векуронію після застосування сугамадексу.

Інформацію стосовно інтервалу між повторним введенням рокуронію або векуронію після застосування сугамадексу див. у розділі «Особливості застосування».

Додаткова інформація про особливі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Застосування сугамадексу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (включаючи пацієнтів, які потребують діалізу (КК < 30 мл/хв)) не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження за участю пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю не надають достатньої інформації щодо безпеки для підтвердження застосування сугамадексу цим пацієнтам (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Для пацієнтів із легким та помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 30 та < 80 мл/хв): рекомендовані дози такі ж, як і для дорослих без порушення функції нирок.

Пацієнти літнього віку.

Після введення сугамадексу при повторній появі T_2 при блокаді, спричиненій рокуронієм, середній час відновлення співвідношення T_4/T_1 до 0,9 у дорослих (18–64 роки) становив 2,2 хвилини, у пацієнтів літнього віку (65–74 роки) – 2,6 хвилини, у пацієнтів дуже літнього віку від 75 років – 3,6 хвилини. Незважаючи на те, що у пацієнтів літнього віку час відновлення уповільнюється, рекомендована доза сугамадексу є такою самою, як і для дорослих пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з ожирінням.

Для пацієнтів з ожирінням, включаючи пацієнтів з патологічним ожирінням (індекс маси тіла ≥ 40 кг/м²), дозу сугамадексу слід визначати, зважаючи на фактичну масу тіла. Слід дотримуватись рекомендацій щодо дозування лікарського засобу для дорослих пацієнтів.

Порушення функції печінки.

Дослідження з участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводили. Слід з обережністю застосовувати сугамадекс пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки, а також при порушенні функції печінки з супутньою коагулопатією.

Необхідності в корекції дози при порушенні функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості немає, оскільки сугамадекс переважно екскретується нирками.

Педіатричні пацієнти.

Діти та підлітки (2-17 років):

Лікарський засіб СУГАМАДЕКС-ВІСТА, можна розвести 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 10 мг/мл для підвищення точності дозування в педіатричній популяції.

Стандартна реверсія:

Доза 4 мг/кг сугамадексу рекомендована для усунення індукованої рокуронієм блокади, якщо відновлення досягло принаймні рівня 1-2 посттетанічних скорочень при блокаді. Рекомендується доза 2 мг/кг для усунення індукованої рокуронієм блокади при повторній появі T₂ (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Негайна реверсія:

Негайне відновлення у дітей та підлітків не досліджувалося.

Доношені новонароджені та немовлята:

Існує лише обмежений досвід застосування сугамадексу у немовлят (від 30 днів до 2 років), а доношених новонароджених (менше 30 днів) не вивчали. Тому застосування сугамадексу у доношених новонароджених і немовлят не рекомендується, доки не будуть отримані додаткові дані.

СУГАМАДЕКС-ВІСТА можна вводити в одну систему для внутрішньовенної інфузії разом з такими розчинами: 0,9 % розчин натрію хлориду (9 мг/мл); 5 % розчин глюкози (50 мг/мл); 0,45 % розчин натрію хлориду (4,5 мг/мл) та 2,5 % розчин глюкози (25 мг/мл); розчин Рінгера з лактатом; розчин Рінгера; 5 % розчин глюкози (50 мг/мл) у 0,9 % розчині натрію хлориду (9 мг/мл). Невикористаний розчин слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям згідно рекомендацій в розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Симптоми. У ході клінічних досліджень повідомляли про один випадок ненавмисного передозування сугамадексу (40 мг/кг) без розвитку значущих побічних реакцій. Під час досліджень щодо толерантності у людини сугамадекс застосовували у дозах до 96 мг/кг, при цьому не повідомляли ні про розвиток дозозалежних побічних реакцій, ні про розвиток серйозних побічних реакцій.

Лікування. Сугамадекс можна виводити з організму за допомогою гемодіалізу з використанням високопоточного фільтра, але не з використанням низькопоточного фільтра. За даними клінічних досліджень, концентрація сугамадексу у плазмі крові зменшувалася до 70 % після 3-6 годин діалізу.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки.

Сугамадекс застосовують одночасно з нейром'язовими блокаторами та анестетиками у хірургічних пацієнтів. Тому важко оцінити причинно-наслідковий зв'язок несприятливих подій.

Найпоширенішими побічними реакціями у хірургічних пацієнтів були кашель, ускладнення з боку дихальних шляхів після анестезії, анестетичні ускладнення, артеріальна гіпотензія та ускладнення пов'язані з процедурою втручання (часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)).

Безпеку застосування сугамадексу вивчали у 3519 суб'єктів відповідно до зведених даних фази I–III, що наведені у базі даних з безпеки.

На початку плацебо-контрольованих досліджень, де суб'єкти отримували анестезію та/або нейром'язову блокаду (1078 суб'єктів отримували сугамадекс порівняно з 544, які отримували плацебо).

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

Система клас-орган	Частота	Побічні реакції (переважні терміни)
<i>З боку імунної системи.</i>	нечасто	Реакції гіперчутливості до лікарського засобу.
<i>З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння.</i>	часто	Кашель
<i>Травми, отруєння та порушення, пов'язані зі способом застосування лікарського засобу.</i>	часто	Ускладнення з боку дихальних шляхів під час анестезії. Гіпотензія, що виникла під час процедури. Ускладнення, що виникли під час процедури.

Опис вибраних побічних реакцій.

Реакції підвищеної чутливості до лікарського засобу.

Реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілаксію) відзначалися у деяких пацієнтів та добровольців (інформацію стосовно добровольців див. нижче). У ході клінічних досліджень з участю пацієнтів, які потребують хірургічного втручання, про ці реакції повідомляли нечасто, а у постмаркетингових звітах – частота невідома.

Ці реакції були різними: від ізольованих шкірних реакцій до серйозних системних реакцій (анафілаксія, анафілактичний шок) – і розвивалися у пацієнтів без попереднього застосування сугамадексу.

Симптоми, пов'язані з цими реакціями, можуть включати: припливи, кропив'янку, еритематозне висипання, (тяжку) гіпотензію, тахікардію, набряк язика, набряк глотки, бронхоспазм і легеневі обструктивні ускладнення. Тяжкі реакції гіперчутливості можуть призвести до летального наслідку.

Ускладнення з боку дихальних шляхів при анестезії.

Ускладнення з боку дихальних шляхів при анестезії включають опір ендотрахеальній трубці, кашель, помірний опір, реакція збудження під час операції, кашель під час процедури анестезії або під час самої операції або спонтанне дихання пацієнта, пов'язане з процедурою анестезії.

Ускладнення анестезії.

Ускладнення при анестезії, що вказують на відновлення нейром'язової функції, включають рухи кінцівок або тіла, кашель під час процедури анестезії або під час самої операції, гримаси або смоктання ендотрахеальної трубки.

Ускладнення під час процедури.

Ускладнення під час процедури включають кашель, тахікардію, брадикардію, рухливість тіла та збільшення частоти серцевих скорочень.

Виражена брадикардія.

У постмаркетинговий період окремі випадки вираженої брадикардії і брадикардії із зупинкою серця спостерігалися впродовж декількох хвилин після введення сугамадексу.

Відновлення нейром'язової блокади.

У ході клінічних досліджень з участю пацієнтів, які отримували рокуроній або векуроній, де сугамадекс вводили у стандартній рекомендованій дозі для досягнення нейром'язової блокади (N = 2022), спостерігалася 0,20 % частота рецидиву нейром'язової блокади, що базується на нейром'язовому моніторингу або клінічних доказах.

Побічні реакції у здорових добровольців.

У ході рандомізованого подвійно сліпого дослідження було вивчено частоту побічних

реакцій гіперчутливості на лікарський засіб у здорових добровольців, яким застосовували до 3 повторних доз плацебо (N = 76), сугамадексу 4 мг/кг (N = 151) або сугамадексу 16 мг/кг (N = 148). Повідомлення щодо підозрюваних реакцій гіперчутливості були ідентифіковані комітетом, що отримував засліплені дані. Кількість випадків підозрюваних реакцій гіперчутливості становила 1,3 %, 6,6 % та 9,5 % у групі плацебо, сугамадексу 4 мг/кг та сугамадексу 16 мг/кг відповідно. Не було жодних повідомлень про випадки анафілаксії при застосуванні плацебо або сугамадексу 4 мг/кг. Повідомляли про один випадок підозрюваної анафілаксії після введення першої дози сугамадексу 16 мг/кг (кількість випадків 0,7 %). Не було виявлено доказів підвищення частоти або посилення тяжкості реакцій гіперчутливості при повторній дозі сугамадексу.

У попередньому дослідженні з аналогічним дизайном повідомляли про 3 випадки підозрюваної анафілаксії, всі після застосування сугамадексу 16 мг/кг (кількість випадків 2,0 %).

У зведеній базі даних фази I побічні ефекти, які вважаються поширеними ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) або дуже поширеними ($\geq 1/10$) і частіше зустрічаються серед пацієнтів, які отримували сугамадекс, ніж у групі плацебо, включають дисгевзію (10,1 %) , головний біль (6,7 %), нудоту (5,6 %), кропив'янку (1,7 %), свербіж (1,7 %), запаморочення (1,6 %), блювання (1,2 %) і біль у животі (1,0 %).

Додаткова інформація щодо окремих популяцій.

Пацієнти із захворюванням легень.

У постмаркетинговий період і під час одного цільового клінічного дослідження з участю пацієнтів із легневими ускладненнями в анамнезі повідомляли про бронхоспазм як побічну реакцію, що, можливо, пов'язана із застосуванням лікарського засобу. Призначаючи лікарський засіб пацієнтам із легневими ускладненнями в анамнезі, лікар повинен пам'ятати про можливий розвиток бронхоспазму.

Діти.

У дослідженнях дітей віком від 2 до 17 років профіль безпеки сугамадексу (до 4 мг/кг) був загалом подібним до профілю, що спостерігався у дорослих.

Пацієнти з патологічним ожирінням.

Відповідно до даних, отриманих у ході одного спеціалізованого клінічного дослідження з залученням пацієнтів із патологічним ожирінням, профіль побічних реакцій, як правило, був подібний до профілю у дорослих пацієнтів у зведених дослідженнях фази 1–3. (див. таблицю вище).

Пацієнти з тяжкими системними захворюваннями.

У ході дослідження з участю пацієнтів, стан яких був оцінений як клас 3 або 4 АСА (пацієнти з тяжким системним захворюванням або пацієнти з тяжким системним захворюванням, яке є постійною загрозою для життя), профіль побічних реакцій у цих пацієнтів 3 та 4 класів АСА, як правило, був подібний до профілю у дорослих пацієнтів у зведених дослідженнях фази 1–3 (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» та див. таблицю вище).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці. Для лікарського засобу не вимагаються особливі температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Повідомляти про фізичну несумісність з верапамілом, ондансетроном і ранітидином. Сугамадекс не можна змішувати з будь-якими лікарськими засобами і розчинами, за винятком тих, що вказані у розділі «Спосіб застосування та дози». Інфузійну систему слід ретельно промити (наприклад, 0,9 % розчином натрію хлориду) після введення лікарського засобу СУГАМАДЕКС-ВІСТА перед введенням інших лікарських засобів.

Упаковка.

По 2 мл або по 5 мл у флаконі; по 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сінтон Хіспанія, С. Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. К/Кастелло, n° 1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.