

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sugammadex Piramal 100 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml satur sugammadexa nātrija sāli, kas atbilst 100 mg sugammadexa (sugammadex).
Katrs 2 ml flakons satur sugammadexa nātrija sāli, kas atbilst 200 mg sugammadexa (sugammadex).
Katrs 5 ml flakons satur sugammadexa nātrija sāli, kas atbilst 500 mg sugammadexa (sugammadex).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Satur līdz 9,7 mg/ml nātrija (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcijām).
Dzidrs un bezkrāsains līdz viegli dzeltenbrūns šķīdums.
pH ir no 7 līdz 8, bet osmolalitāte ir no 300 līdz 500 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rokuronija vai vekuronija radītas neiromuskulārās blokādes pārtraukšana pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija : pediatriskiem pacientiem no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam sugammadexa ievadīšana ieteicama tikai parastai rokuronija ierosinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Sugammadeksu drīkst ievadīt tikai anesteziologs vai tikai anesteziologa uzraudzībā. Neiromuskulārās blokādes izzušanas uzraudzīšanai ieteicams izmantot piemērotu neiromuskulārās monitorēšanas metodi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā sugammadexa deva ir atkarīga no pārtraucamās neiromuskulārās blokādes pakāpes.
Ieteicamā deva nav atkarīga no anestēzijas metodes.
Sugammadeksu var lietot, lai pārtrauktu dažādas pakāpes neiromuskulāro blokādi, kas ierosināta ar rokuroniju vai vekuroniju:

Pieaugušie

Parastā blokādes pārtraukšana

Ja rokuronija vai vekuronija ierosināta blokāde ir mazinājusies vismaz līdz 1-2 pēctetāniskām kontrakcijām (PTK), ieteicamā sugammadexa deva ir 4 mg/kg. Vidējais laiks, kādā T_4/T_1 attiecība atjaunojas līdz 0,9 ir aptuveni 3 minūtes (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Ja rokuronija vai vekuronija ierosināta blokāde spontāni izzudusi līdz stadijai, kad atjaunojas T_2 , tad ieteicamā summadexa deva ir 2 mg/kg. Vidējais laiks, kādā T_4/T_1 attiecība atjaunojas līdz 0,9 ir aptuveni 2 minūtes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietojot parastai blokādes pārtraukšanai ieteicamo devu, vidējais laiks, līdz T_4/T_1 attiecība atjaunosies līdz 0,9, rokuronija ierosinātas neiomuskulāras blokādes gadījumā būs nedaudz mazāks nekā pēc vekuronija ierosinātas blokādes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tūlītēja rokuronija ierosinātas blokādes pārtraukšana

Ja ir klīniska vajadzība pēc rokuronija ievadīšanas nekavējoties pārtraukt blokādi, ieteicamā sugammadeksa deva ir 16 mg/kg. Ja sugammadekss devā 16 mg/kg tiek ievadīts 3 minūtes pēc rokuronija bromīda bolus devas 1,2 mg/kg, sagaidāms, ka vidējais laiks, līdz T_4/T_1 attiecība atjaunosies līdz 0,9 būs aptuveni 1,5 minūtes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav datu, lai sugammadeksu ievadīšanu varētu ieteikt tūlītējai vekuronija ierosinātas blokādes pārtraukšanai.

Atkārtota sugammadeksa ievadīšana

Ārkārtējā gadījumā, ja pēc operācijas atkārtoti rodas neiomuskulārā blokāde (skatīt 4.4. apakšpunktu), pēc sākotnējās sugammadeksa devas 2 mg/kg vai 4 mg/kg, ieteicams atkārtoti ievadīt sugammadeksu devā 4 mg/kg.

Pēc otras sugammadeksa devas ievadīšanas pacients cieši jāuzrauga, lai pārliecinātos par stabilu neiomuskulāro funkciju atjaunošanos.

Atkārtota rokuronija vai vekuronija ievadīšana pēc sugammadeksa ievadīšanas

Informāciju par gaidīšanas laiku, kas jāievēro pirms atkārtotas rokuronija ievadīšanas vai vekuronija ievadīšanas pēc blokādes pārtraukšanas ar sugammadeksu, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Sugammadeksa lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumi par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nesniedz pietiekamu informāciju par drošumu, lai pieļautu sugammadeksa lietošanu šiem pacientiem (skatīt arī 5.1. apakšpunktu). Vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrens ≥ 30 un $< 80 \text{ ml/min}$): ieteicamā deva ir tāda pati kā pieaugušiem cilvēkiem bez nieru darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti

Ievadot sugammadeksu, tiklīdz pēc rokuronija ierosinātas blokādes atjaunojusies T_2 , vidējais laiks, līdz T_4/T_1 attiecība atjaunojas līdz 0,9 pieaugušiem (18-64 gadu vecumā) bija 2,2 minūtes, veciem cilvēkiem (65-74 gadu vecumā) bija 2,6 minūtes, bet ļoti veciem cilvēkiem (no 75 gadu vecuma) bija 3,6 minūtes. Lai arī gados vecākiem cilvēkiem blokāde izzūd ilgāk, jāievēro tādas pat ieteikās devas kā pieaugušiem cilvēkiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos, ieskaitot pacientus ar pārmērīgu aptaukošanos (ķermeņa masas indekss $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), sugammadeksa deva jānosaka pēc faktiskās ķermeņa masas. Jāievēro tādas pašas ieteiktās devas kā pieaugušiem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi par sugammadeksa lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Jāievēro piesardzība, apsverot sugammadeksa lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai gadījumā, ja aknu darbības traucējumiem ir pievienojusies koagulopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā sugammadekss tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, vieglu un vidēji smagu aknu funkciju traucējumu gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija (no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam)

Sugammadex Piramal 100 mg/ml var atšķaidīt līdz koncentrācijai 10 mg/ml, lai palielinātu bērniem ievadāmās devas precizitāti (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Parastā blokādes pārtraukšana

Ja sasniegtā PTK atjaunošanās ir vismaz 1–2, rokuronija ierosinātas blokādes pārtraukšanai ieteicamā sugammadeksa deva ir 4 mg/kg.

Pēc T₂ atjaunošanās rokuronija ierosinātas blokādes pārtraukšanai ieteicamā deva ir 2 mg/kg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tūlītēja blokādes pārtraukšana

Tūlītēja neiromuskulārās blokādes pārtraukšana pediatriiskajā populācijā nav pētīta.

Lietošanas veids

Sugammadekss jāievada intravenozi vienas bolus injekcijas veidā. Bolus injekcija jāievada ātri, 10 sekunžu laikā esošā intravenozā sistēmā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos sugammadekss ievadīts tikai vienas bolus injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Saskaņā ar parasto pēcārstēšanas praksi pēc neiromuskulārās blokādes pacientam uzreiz pēc operācijas ieteicams uzraudzīt nevēlamu blakusparādību rašanos, tai skaitā neiromuskulārās blokādes atjaunošanos.

Elpošanas funkcijas monitorēšana blokādes izzušanas laikā

Mākslīgā plaušu ventilēšana obligāta visiem pacientiem, līdz pēc neiromuskulārās blokādes izzušanas atjaunojas spontānā elpošana. Pat tad, ja neiromuskulārā blokāde ir izzudusi pilnīgi, citi peri- un pēcoperatīvā laikā lietotie medicīniskie līdzekļi var nomākt elpošanu, tādēļ vēl arvien var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilēšana. Ja pēc ekstubācijas neiromuskulārā blokāde rodas atkārtoti, jānodrošina adekvāta mākslīgā ventilācija.

Atkārtota neiromuskulārās blokādes rašanās

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kas ārstēti ar rokuroniju vai vekuroniju, kur sugammadekss tika lietots, izmantojot devu, kas norādīta neiromuskulārās blokādes dziļumam, tika novērota uz neiromuskulāro monitorēšanu vai klīniskajiem datiem balstītas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās incidence 0,20%. Lietojot devas, kas ir mazākas par ieteiktajām, var būt paaugstināts risks atjaunoties neiromuskulārajai blokādei pēc sākotnējas atcelšanas, un tas netiek ieteikts (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz hemostāzi

Pētījuma laikā 4 mg/kg un 16 mg/kg lielas sugammadeksa devas brīvprātīgajiem izraisīja vidējā aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTL) maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 17 un 22% un vidējā protrombīna laika starptautisko standartizēto koeficientu [PL(INR)] maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 11 un 22%. Šīs nelielās vidējā aPTL un vidējā PL(INR) pagarināšanās bija īslaicīgas (≤ 30 minūtēm). Pamatojoties uz klīnisko datu bāzi (N=3 519) un uz īpašu pētījumu ar

1184 pacientiem, kuriem veiktas gūžas kaula lūzuma/lielas locītavu protezēšanas operācijas, sugammadeksu lietojot 4 mg/kg monoterapijas veidā vai kombinācijā ar antikoagulantiem, klīniski nozīmīga ietekme uz peri- vai pēcoperatīvu ar asiņošanu saistītu komplikāciju sastopamību nav novērota.

In vitro veikto eksperimentu laikā atzīmēta farmakodinamiska mijiedarbība (aPTL un PL pagarināšanās) ar K vitamīna antagonistiem, nefrakcionētu heparīnu, heparinoīdiem ar mazu molekulu masu, rivaroksabānu un dabigatranu. Pacientiem, kuri pēc operācijas profilaktiski saņem parasto antikoagulantu devu, šī farmakodinamiskā mijiedarbība nav klīniski nozīmīga. Apsverot sugammadeksa lietošanu pacientiem, kuri jau esošo vai blakusslimību ārstēšanai saņem terapeitiskas antikoagulantu devas, jāievēro piesardzība.

Nav iespējams izslēgt palielinātu asiņošanas risku pacientiem:

- ar pārmantotu no K vitamīna atkarīgo asins recēšanas faktoru deficītu;
- ar jau esošām koagulopātijām;
- kuri saņem kumarīna atvasinājumus un kuriem INR pārsniedz 3,5;
- kas lieto antikoagulantus un saņem sugammadeksa devas, kas pārsniedz 16 mg/kg.

Ja šiem pacientiem medicīniskas nepieciešamības dēļ jālieto sugammadeks, anesteziologam, ievērojot asiņošanas gadījumus pacienta anamnēzē un paredzētās operācijas veidu, jāpieņem lēmums par to, vai ieguvums atsver iespējamo ar asiņošanu saistīto komplikāciju risku. Ja sugammadeksu ievada šādiem pacientiem, ieteicama hemostāzes un koagulācijas parametru kontrole.

Gaidīšanas laiks līdz atkārtotai neiromuskulāro blokatoru (NMBA) ievadīšanai pēc blokādes pārtraukšanas ar sugammadeksu

1. tabula: Atkārtota rokuronija vai vekuronija ievadīšana pēc parastas blokādes pārtraukšanas (līdz 4 mg/kg sugammadeksa)

Minimālais gaidīšanas laiks	NMB un ievadāmā deva
5 minūtes	1,2 mg/kg rokuronija
4 stundas	0,6 mg/kg rokuronija vai 0,1 mg/kg vekuronija

Pēc atkārtotas 1,2 mg/kg rokuronija ievadīšanas 30 minūšu laikā pēc sugammadeksa ievadīšanas, neiromuskulārās blokādes sākums var aizkavēties aptuveni līdz 4 minūtēm, bet neiromuskulārās blokādes ilgums var saīsināties līdz 15 minūtēm.

Pamatojoties uz FK modelēšanas datiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamajam gaidīšanas laikam pirms atkārtotas 0,6 mg/kg rokuronija ievadīšanas vai 0,1 mg/kg vekuronija ievadīšanas pēc parastas blokādes pārtraukšanas ar sugammadeksu jābūt 24 stundām. Ja nepieciešams īsāks gaidīšanas laiks, rokuronija devai jaunas neiromuskulārās blokādes izraisīšanai jābūt 1,2 mg/kg.

Atkārtota rokuronija vai vekuronija ievadīšana pēc tūlītējas blokādes pārtraukšanas (16 mg/kg sugammadeksa): Ļoti retos gadījumos, kad tas varētu būt nepieciešams, 24 stundu gaidīšanas laiks ir ieteicams.

Ja neiromuskulārā blokāde nepieciešama, pirms pagājis ieteicamais gaidīšanas laiks, jālieto nesteroids neiromuskulārais blokators. Depolarizējošo neiromuskulāro blokatoru darbības sākums varētu būt lēnāks par gaidīto, jo liela daļa postsinaptisko N-holinoreceptoru joprojām var būt aizņemti ar neiromuskulāro blokatoru.

Nieru darbības traucējumi

Sugammadeksu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus, kuriem jāveic dialīzi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Viegla anestēzija

Klīniskos pētījumos pēc apzinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanas anestēzijas vidusposmā dažkārt tika novērotas vieglas anestēzijas izpausmes (kustēšanās, klepošana, vaibstīšanās un endotraheālās caurules sūkšana).

Ja neiromuskulārā blokāde tiek pārtraukta, bet anestēzija turpinās, atbilstoši klīniskām vajadzībām papildus jāievada anestēzijas līdzekļa un/vai opioīda deva.

Izteikta bradikardija

Retos gadījumos izteikta bradikardija tika novērota dažu minūšu laikā pēc sugammadeksa lietošanas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanai. Bradikardija reizēm var izraisīt sirds apstāšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacientu hemodinamikas rādītāji neiromuskulārās blokādes pārtraukšanas laikā un pēc tās. Klīniski būtiskas bradikardijas gadījumā jālieto ārstēšana ar antiholīnēģiskiem līdzekļiem, piemēram, atropīnu.

Aknu darbības traucējumi

Sugammadekss netiek metabolizēts aknās vai izvadīts caur tām, tādēļ īpaši pētījumi, kuros piedalījušies pacienti ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientu ārstēšana ar smagiem aknu darbības traucējumiem jāveic īpaši piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja aknu darbības traucējumiem ir pievienojusies koagulopātija, skatīt informāciju par ietekmi uz asinsreci.

Lietošana intensīvās terapijas nodaļā

Sugammadeksa lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem rokuronijam vai vekuronijam ievadīts intensīvās terapijas nodaļā.

Lietošana, lai pārtrauktu neiromuskulāro blokatoru, kas nav rokuronijam vai vekuronijam, darbību

Sugammadeksu nedrīkst lietot, lai pārtrauktu ar nesteroidiem neiromuskulāriem blokatoriem, piemēram, sukcinilhoholīnu vai benzilzohinolīnija atvasinājumiem, ierosinātu blokādi. Sugammadeksu nedrīkst lietot, lai pārtrauktu neiromuskulāro blokādi, kas ierosināta ar citiem steroidiem neiromuskulāriem blokatoriem vēl bez rokuronija vai vekuronija, jo nav datu par lietošanas efektivitāti un drošumu šādā situācijā. Par pankuronija ierosinātas blokādes pārtraukšanu pieejami ierobežoti dati, taču sugammadeksa lietošana šādā gadījumā nav ieteicama.

Blokādes pārtraukšanas aizkavēšanās

Ar ilgāku blokādes pārtraukšanas laiku var būt saistīti stāvokļi, kuru gadījumā ir ilgāks asins cirkulācijas laiks, piemēram, kardiovaskulāro slimību, liela vecuma (skatīt arī 4.2. apakšpunktu) par blokādes pārtraukšanu gados vecākiem cilvēkiem) vai tūskas gadījumā (piemēram, smagu aknu darbības traucējumu gadījumā).

Paaugstinātas jutības reakcijas pret zālēm

Klīnikas speciālistiem jābūt gataviem paaugstinātas jutības reakciju iespējamībai pret zālēm (arī anafilaktiskām reakcijām) un jāveic nepieciešamie piesardzības pasākumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur 9,7 mg nātrija mililitrā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija šajā apakšpunktā pamatota ar sugammadeksa un citu zāļu saistības afinitāti, neklīniskiem

eksperimentiem, klīniskiem pētījumiem un simulācijām, izmantojot modeli, kurā ievērota neiromuskulāro blokatoru farmakodinamiskā darbība un neiromuskulārā blokatora un sugammadeksa farmakokinētiskā mijiedarbība. Pamatojoties uz uz šiem datiem, nav sagaidāmas klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas mijiedarbības ar citām zālēm, izņemot šādas:
Nevar izslēgt aizstāšanas mijiedarbību ar toremifēnu un fuzidīnskābi (nav sagaidāma klīniski nozīmīga saistīšanās mijiedarbība).
Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu saistīšanās mijiedarbību ar hormonāliem kontraceptīviem līdzekļiem (nav sagaidāma aizstāšanas mijiedarbība).

Mijiedarbības, kas var ietekmēt sugammadeksa efektivitāti (aizvietošanas mijiedarbības)

Ja pēc sugammadeksa tiek ievadīti noteikti medicīniskie līdzekļi, teorētiski iespējama rokuronija vai vekuronija aizvietošana pēc sugammadeksa. Tādēļ neiromuskulārā blokāde var rasties atkārtoti. Šādā gadījumā jāsāk mehāniska pacientu plaušu ventilēšana. Infūzijas gadījumā jāpārtrauc tā līdzekļa ievadīšana, kas aizstājis blokatoru kompleksā. Ja paredzama aizvietošanas mijiedarbība, pacients rūpīgi jāuzrauga (aptuveni 15 minūtes), vai pēc citu zāļu parenterālas ievadīšanas 7,5 stundu laikā pēc sugammadeksa ievadīšanas nerodas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās izpausmes.

Toremifēns

Pēc toremifēna lietošanas, kuram ir salīdzinoši liela saistīšanās afinitāte ar sugammadeksu un kura koncentrācija plazmā varētu būt augsta, iespējama daļēja vekuronija vai rokuronija aizvietošana kompleksā ar sugammadeksu. Ārstiem jāzin, ka pacientiem, kuriem toremifēns ievadīts operācijas dienā, T_4/T_1 attiecības atjaunošanās līdz 0,9 būs kavēta.

Intravenoza fuzidīnskābes ievadīšana

Lietojot fuzidīnskābi pirmsoperācijas fāzē T_4/T_1 attiecības atjaunošanās līdz 0,9 var būt aizkavēta. Pēcoperācijas fāzē neiromuskulārās blokādes atkārtota rašanās nav gaidāma, jo fuzidīnskābes infūzijas ilgums ir vairākas stundas, un viela asinīs uzkrājas 2 – 3 dienas. Informāciju par sugammadeksa atkārtotu lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Mijiedarbības, kas var ietekmēt citu medicīnisko līdzekļu efektivitāti (saistīšanās mijiedarbība)

Sugammadeksa ievadīšanas dēļ var mazināties dažu līdzekļu efektivitāte, jo mazinās to (brīvās formas) koncentrācija plazmā). Ja rodas šāda situācija, ārstam ieteicams apsvērt atkārtotu šī līdzekļa ievadīšanu, terapeitiski ekvivalenta (ieteicams citas ķīmiskās grupas) līdzekļa ievadīšanu un/vai nefarmakoloģisku procedūru veikšanu.

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi

Tika paredzēts, ka 4 mg/kg sugammadeksa un progestagēna mijiedarbība izraisīs progestogēna kopējās iedarbības mazināšanos (par 34% AUC), kas ir līdzīga iedarbības samazinājumam, ja perorālā kontraceptīvā līdzekļa deva tiek lietota 12 stundas vēlāk un tādēļ var samazināties tā efektivitāte. Sagaidāms, ka estrogēnu gadījumā šī iedarbība būs vājāka. Tādēļ sugammadeksa bolus devas ievadīšana ir ekvivalenta vienai aizmirstai perorālā kontraceptīvā steroīdā (gan kombinēta, gan tikai progestogēnu saturoša) līdzekļa dienas devai. Ja perorālais kontraceptīvais līdzeklis tiek lietots sugammadeksa ievadīšanas dienā, nepieciešamo rīcību skatīt perorālā kontraceptīvā līdzekļa lietošanas instrukcijas ieteikumā par rīcību aizmirstas devas gadījumā. Neperorāla hormonālā pretapaugļošanās līdzekļa gadījumā pacientei nākamās 7 dienas jālieto papildu nehoronāla pretapaugļošanās metode, bet sīkāka informācija atrodama līdzekļa lietošanas instrukcijā.

Mijiedarbība, ko izraisa ilgstoša rokuronija vai vekuronija ietekme

Ja pēcoperācijas periodā tiek lietoti medicīniskie līdzekļi, kas pastiprina neiromuskulāro blokādi, īpaša uzmanība jāpievērš atkārtotas neiromuskulārās blokādes rašanās iespējai. Specifisko neiromuskulāro blokādi potencējošo līdzekļu sarakstu skatīt rokuronija vai vekuronija lietošanas instrukcijā. Ja neiromuskulārā blokāde rodas atkārtoti, pacientiem var būt nepieciešama plaušu mākslīgā ventilēšana un sugammadeksa atkārtota lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar laboratoriskiem izmeklējumiem

Kopumā sugammadekss neietekmē laboratoriskos izmeklējumus, taču iespējams izņēmums ir metode progesterona līmeņa noteikšanai serumā. Traucējumi, veicot šo analīzi, ir novēroti, ja sugammadeksa koncentrācija plazmā ir 100 mikrogrami/ml (augstākā koncentrācija plazmā pēc 8 mg/kg lielas devas bolus injekcijas).

Pētījuma laikā 4 mg/kg un 16 mg/kg lielas sugammadeksa devas brīvprātīgajiem izraisīja vidējā aPTL maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 17 un 22% un vidējā protrombīna laika PL(INR) maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 11 un 22%. Šīs nelielās vidējā aPTL un vidējā PL(INR) pagarināšanās bija īslaicīgas (≤ 30 minūtēm).

In vitro veikto eksperimentu laikā atzīmēta farmakodinamiska mijiedarbība (aPTL un PL pagarināšanās) ar K vitamīna antagonistiem, nefrakcionētu heparīnu, heparinoīdiem ar mazu molekulasu, rivaroksabānu un dabīgātrānu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nav veikti formāli mijiedarbību pētījumi. Pediatriskiem pacientiem jāievēro augstāk minētās mijiedarbības pieaugušajiem un arī 4.4. apakšpunktā ietvertie brīdinājumi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par sugammadeksa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību. Lietojot sugammadeksu sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sugammadekss tiek izvadīts ar mātes pienu. Dzīvnieku pētījumos ir konstatēta sugammadeksa ekskrēcija mātes pienā. Ciklodekstrīnu uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas parasti ir zema, tādēļ pēc vienas devas ievadīšanas sievietei barošanas ar krūti periodā nav sagaidāma ietekme uz zīdaiņiem.

Lēmums par to, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar sugammadeksu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Sugammadeksa ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu fertilitāti, neliecina par kaitīgu ietekmi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav zināma Sugammadex Piramal ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Sugammadex Piramal tiek lietots vienlaicīgi ar neiromuskulārajiem blokatoriem un anestēzijas līdzekļiem ķirurģiskajiem pacientiem. Tāpēc blakusparādību cēloņus ir grūti novērtēt. Biežākās ziņotās blakusparādības ķirurģiskiem pacientiem bija klepus, ar anestēziju saistītas elpceļu komplikācijas, ar anestēziju saistītas komplikācijas, ar manipulāciju saistīta hipotensija un ar manipulācijām saistītas komplikācijas (bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Sugammadexa drošums vērtēts kopējā I-III fāzes drošuma datubāzē ar 3 519 atsevišķiem pacientiem. Placebo kontrolētos pētījumos, kur pacienti saņēma anestēziju un/vai neiromuskulāros blokatorus, tika ziņots par šādām blakusparādībām (1 078 pacienti ar sugammadeksu pret 544 ar placebo):

Blakusparādības ir uzskaitītas zemāk pēc SOC (orgānu sistēmu klases) un pēc biežuma, visbiežāk sastopamās reakcijas vispirms, ievērojot šādas vadlīnijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā.

2. tabula: Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Bieži	Klepus
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar anestēziju saistīta elpceļu komplikācija Ar anestēziju saistīta komplikācija (skatīt 4.4. apakšpunktu) Ar manipulāciju saistīta hipotensija Ar manipulāciju saistīta komplikācija

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas pret zālēm

Dažiem pacientiem un brīvprātīgajiem ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas (informāciju par brīvprātīgajiem, skatiet tālāk „Informācija par veselīgiem brīvprātīgajiem”). Klīniskajos pētījumos ar ķirurģiskiem pacientiem par šīm reakcijām ziņots retāk un pēcreģistrācijas ziņojumiem biežums nav zināms.

Šīs reakcijas bija no izolētām ādas reakcijām līdz nopietnām sistēmiskām reakcijām (t.i., anafilaksei, anafilaktiskam šokam), un tās radās pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši sugammadeksu. Ar šīm reakcijām saistītie simptomi var būt: pietūkums, nātrene, eritematozi izsitumi, (smaga) hipotensija, tahikardija, mēles pietūkums, rīkles pietūkums, bronhospazma un obstruktīvi plaušu ventilācijas traucējumi. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas var būt letālas.

Saskaņā ar pēcreģistrācijas ziņojumiem paaugstināta jutība ir novērota gan saistībā ar sugammadeksu, gan sugammadexa un rokuronija kompleksu.

Ar anestēziju saistīta elpceļu komplikācija

Anestēzijas elpceļu komplikācijas ietvēra endotraheālās caurules pretestību, klepu, vieglu pretestību, uzbudinājuma reakciju operācijas laikā, klepu anestēzijas manipulācijas vai operācijas laikā vai pacienta spontānu elpošanu, kas saistīta ar anestēzijas manipulāciju.

Ar anestēziju saistīta komplikācija

Anestēzijas komplikācijas, kas liecina par neiromuskulāro funkciju atjaunošanos, ietver ķermeņa locēkļa vai ķermeņa kustēšanos vai klepošanu anestēzijas procedūras vai ķirurģiskās operācijas laikā, vaibstīšanos vai endotraheālās caurules sūkāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar manipulāciju saistīta komplikācija

Komplikācijas pēc manipulācijas ietvēra klepu, tahikardiju, bradikardiju, kustības un sirdsdarbības frekvences pieaugumu.

Izteikta bradikardija

Pēcreģistrācijas periodā tika novēroti atsevišķi izteiktas bradikardijas un bradikardijas ar sirds apstāšanos gadījumi dažu minūšu laikā pēc sugammadeksa lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiromuskulārās blokādes atjaunošanās

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kas ārstēti ar rokuroniju vai vekuroniju, kur sugammadekss tika lietots, izmantojot devu, kas norādīta neiromuskulārās blokādes dziļumam (N=2 022), tika novērota uz neiromuskulāro monitorēšanu vai klīniskajiem datiem balstītas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās incidence 0,20% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Informācija par veselīem brīvprātīgajiem

Nejausinātā, dubultmaskētā pētījumā tika izvērtēta zāļu paaugstinātas jutības reakciju incidence veselīem brīvprātīgajiem, tiem dodot līdz pat 3 placebo devām (N=76), sugammadeksu 4 mg/kg (N=151) vai sugammadeksu 16 mg/kg (N=148). Ziņojumus par iespējamo paaugstināto jutību apstiprināja maskētās informācijas izvērtēšanas komiteja. Apstiprinātās paaugstinātas jutības incidence bija 1,3%, 6,6% un 9,5% attiecīgi placebo, sugammadeksa 4 mg/kg un sugammadeksa 16 mg/kg grupās. Netika ziņots par anafilaksi pēc placebo un sugammadeksa 4 mg/kg lietošanas. Tika novērots viens apstiprināts anafilakses gadījums pēc pirmās sugammadeksa 16 mg/kg devas (incidence 0,7%). Netika novērots palielināts paaugstinātas jutības biežums vai smagums pēc atkārtotas sugammadeksa ievadīšanas. Iepriekšējā veiktā līdzīga dizaina pētījumā tika novēroti trīs apstiprināti anafilakses gadījumi – visi pēc sugammadeksa 16 mg/kg ievadīšanas (incidence 2,0%). Apvienotā 1. fāzes datu bāzē nevēlamu notikumu, kas uzskatāmi par biežiem ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai ļoti biežiem ($\geq 1/10$), skaitā ir disgeizija (10,1%), galvassāpes (6,7%), slikta dūša (5,6%), nātrene (1,7%), nieze (1,7%), reiboņi (1,6%), vemšana (1,2%) un sāpes vēderā (1,0%). Šie nevēlamie notikumi arī bija biežāk sastopami pacientu grupās, kas ārstētas ar sugammadeksu, nekā placebo grupā.

Īpašās pacientu grupas

Pacienti ar pulmonāliem traucējumiem

Pēcreģistrācijas periodā un vienā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar pulmonālām komplikācijām anamnēzē, ziņots par bronhospazmu kā ar terapiju, iespējams, saistītu blakusparādību. Kā visu pacientu gadījumā, kuriem anamnēzē ir pulmonālas komplikācijas, ārstam jāuzrauga iespējama bronhospazmas rašanās.

Pediātriskā populācija

Pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti no piedzimšanas līdz–17 gadusvecumam, sugammadeksa (līdz 4 mg/kg) drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

Pacienti ar pārmērīgu aptaukošanos

Vienā specializētā klīniskā pētījumā pacientiem ar pārmērīgu aptaukošanos drošuma profils kopumā bija līdzīgs tā raksturojumam pieaugušiem pacientiem apvienotajos 1. līdz 3. fāzes pētījumos (skatīt 2. tabulu).

Pacienti ar smagu sistēmisku slimību

Pētījumā pacientiem, kuri tika iedalīti 3. vai 4. klasē atbilstoši Amerikas Anesteziologu asociācijas (American Society of Anesthesiologists, ASA) klasifikācijai (pacienti ar smagu sistēmisku slimību vai pacienti ar smagu sistēmisku slimību, kas pastāvīgi apdraud dzīvību), novērotais nevēlamo blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs apvienotajos 1. līdz 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem pacientiem novērotajam profilam (skatīt 2. tabulu). Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos ticis ziņots par 1 nejaušas pārdozēšana gadījumu ar sugammadeksu devā 40 mg/kg, kas neradīja nozīmīgas blakusparādības. Cilvēku panesamības pētījumā sugammadekss tika ievadīts devā līdz 96 mg/kg. Netika ziņots par jebkādām novērotām blakusparādībām, arī smagām, kuras attiektos uz devām.

Sugammadeksu var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, lietojot filtru ar augstu caurlaidību, taču ne zemas plūsmas filtru. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem, sugammadeksa koncentrācija plazmā pēc 3-6 stundu ilga dialīzes seansa tiek pazemināta pat līdz 70%.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi terapeitiskie līdzekļi, antidoti, ATĶ kods: V03AB35

Darbības mehānisms

Sugammadekss ir modificēts gamma ciklodekstrīns, kas darbojās kā selektīvs miorelaksants piesaistošs līdzeklis. Tas veido plazmā kompleksu ar neiromuskulāriem blokatoriem rokuroniju vai vekuroniju un tādā veidā mazina neiromuskulārā blokatora daudzumu, kas var piesaistīties pie N-holinoreceptoriem neiromuskulārajā sinapsē. Tā rezultātā tiek pārtraukta rokuronija vai vekuronija izraisīta neiromuskulārā blokāde.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rokuronija ierosinātas blokādes (pa 0,6; 0,9; 1,0 un 1,2 mg/kg rokuronija bromīda ar un bez balstdevām) un vekuronija ierosinātas blokādes (pa 0,1 mg/kg vekuronija bromīda ar vai bez balstdevas) devu reakcijas pētījumos sugammadekss tika ievadīts devās no 0,5 mg/kg līdz 16 mg/kg dažādos procedūras brīžos/pie dažādās blokādes pakāpes. Šajos pētījumos tika novērota skaidra reakcijas atkarība no devas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sugammadeksu var ievadīt vairākos brīžos pēc rokuronija vai vekuronija bromīda ievadīšanas.

Parastā blokādes pārtraukšana – dziļa neiromuskulāra blokāde

Pamatpētījumā pacienti nejaušināti tika iedalīti rokuronija vai vekuronija grupā. Pēc pēdējās rokuronija vai vekuronija devas, kad bija 1-2 PTK, nejaušinātā secībā tika ievadīts sugammadekss pa 4 mg/kg vai neostigmīns pa 70 mcg/kg. Laiks no sugammadeksa vai neostigmīna ievadīšanas sākuma līdz brīdim, kad T_4/T_1 attiecība atjaunojās līdz 0,9, bija:

3. tabula: Laiks (minūtes) no sugammadeksa vai neostigmīna ievadīšanas dziļas neiromuskulāras blokādes stāvoklī (1-2 PTK) pēc rokuronija vai vekuronija līdz brīdim, kad T_4/T_1 atjaunojās līdz 0,9

Neiromuskulārais blokators	Terapijas shēma	
	Sugammadekss (pa 4 mg/kg)	Neostigmīns (pa 70 mcg/kg)
Rokuronijs		
N	37	37
Vidējais laiks (minūtes)	2,7	49,0
Intervāls	1,2-16,1	13,3-145,7
Vekuronijs		
N	47	36
Vidējais laiks (minūtes)	3,3	49,9
Intervāls	1,4-68,4	46,0-312,7

Parastā blokādes pārtraukšana – viduvēja neiromuskulārā blokāde

Citā pamatpētījumā pacienti nejaušināti tika iedalīti rokuronija vai vekuronija grupā. Pēc pēdējās rokuronija vai vekuronija devas T_2 atjaunošanās brīdī nejaušinātā secībā tika ievadīts sugammadekss pa 2 mg/kg vai neostigmīns pa 50 mcg/kg. Laiks no sugammadeksa vai neostigmīna ievadīšanas sākuma līdz brīdim, kad T_4/T_1 attiecība atjaunojās līdz 0,9, bija:

4. tabula: Laiks (minūtes) no sugammadeksa vai neostigmīna ievadīšanas T_2 atjaunošanās brīdī pēc rokuronija vai vekuronija līdz brīdim, kad T_4/T_1 atjaunojās līdz 0,9

Neiromuskulārais blokators	Terapijas shēma	
	Sugammadekss (pa 2 mg/kg)	Neostigmīns (pa 50 mcg/kg)
Rokuronijs		
N	48	48
Vidējais laiks (minūtes)	1,4	17,6
Intervāls	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekuronijs		
N	48	45
Vidējais laiks (minūtes)	2,1	18,9
Intervāls	1,2-64,2	2,9-76,2

Rokuronija ierosinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšana ar sugammadeksu tika salīdzināta ar cis-atrakūrija ierosinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanu ar neostigmīnu. T_2 atjaunošanās brīdī tika ievadīts sugammadekss pa 2 mg/kg vai neostigmīns pa 50 mcg/kg. Sugammadekss ļāva panākt ātrāku rokuronija neiromuskulārās blokādes izzušanu, salīdzinot ar cis-atrakūrija ierosinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanu ar neostigmīnu:

5. tabula: Laiks (minūtes) no sugammadeksa vai neostigmīna ievadīšanas T_2 atjaunošanās brīdī pēc rokuronija vai cis-atrakūrija līdz brīdim, kad T_4/T_1 atjaunojās līdz 0,9

Neiromuskulārais blokators	Terapijas shēma	
	Rokuronijs un sugammadekss (pa 2 mg/kg)	Cis-atrakūrijs un neostigmīns (pa 50 mcg/kg)
N	34	39

Vidējais laiks (minūtes)	1,9	7,2
Intervāls	0,7-6,4	4,2-28,2

Tūlītēja blokādes pārtraukšana

Laiks, kādā izzuda sukcinilholīna ierosināta (pa 1 mg/kg) neiromuskulārā blokāde, tika salīdzināts ar sugammadeksa (pa 16 mg/kg, 3 minūtes vēlāk) ierosinātu blokādes izzušanu rokuronija (pa 1,2 mg/kg) izraisītas neiromuskulārās blokādes gadījumā.

6. tabula: Laiks (minūtes) no rokuronija un sugammadeksa vai sukcinilholīna ievadīšanas līdz brīdim, kad T1 atjaunojās 10% apmērā

Neiromuskulārais blokators	Terapijas shēma	
	Rokuronija un sugammadekss (pa 16 mg/kg)	Sukcinilholīns (pa 1 mg/kg)
N	55	55
Vidējais laiks (minūtes)	4,2	7,1
Intervāls	3,5-7,7	3,7-10,5

Apvienotā analizē, lietojot sugammadeksu devā 16 mg/kg, tika ziņots par šādu blokādes izzušanas laiku pēc rokuronija bromīda devas 1,2 mg/kg:

7. tabula: Laiks (minūtes) no sugammadeksa ievadīšanas 3 minūtes pēc rokuronija līdz brīdim, kad T₄/T₁ attiecība atjaunojās līdz 0,9, 0,8 vai 0,7

	T ₄ /T ₁ līdz 0,9	T ₄ /T ₁ līdz 0,8	T ₄ /T ₁ līdz 0,7
N	65	65	65
Vidējais laiks (minūtes)	1,5	1,3	1,1
Intervāls	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Nieru darbības traucējumi

Divos atklātos pētījumos ķirurģiskiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un bez tiem salīdzināja sugammadeksa lietošanas drošumu un efektivitāti. Vienā pētījumā sugammadekss tika ievadīts pēc rokuronija izraisītas blokādes, kad bija 1-2 PTK (4 mg/kg; N=68); otrā pētījumā sugammadekss tika ievadīts pēc T₂ atjaunošanās (2 mg/kg; N=30). Blokādes izzušana bija nedaudz ilgāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem. Šajos pētījumos netika ziņots par neiromuskulārās blokādes atlieku parādībām vai neiromuskulārās blokādes atjaunošanos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacienti ar pārmērīgu aptaukošanos

Pētījumā, kurā piedalījās 188 pacienti un kuriem tika diagnosticēta pārmērīga aptaukošanās, tika pētīts laiks, lai atgūtos no mērenas vai dziļas neiromuskulārās blokādes, ko izraisīja rokuronijs vai vekuroniji. Pacienti saņēma 2 mg/kg vai 4 mg/kg sugammadeksu, atbilstoši bloķēšanas līmenim, pēc nejaušības principa dubultmaskētā veidā, dozējot atbilstoši faktiskajai ķermeņa masai vai ideālajai ķermeņa masai. Apvienojot visā blokādes dziļumā un neiromuskulāri bloķējošus līdzekļus, mediānais laiks, lai atjaunotos līdz četru impulsu (TOF) attiecībai $\geq 0,9$ pacientiem, kuri saņēma devu atbilstoši faktiskajai ķermeņa masai (1,8 minūtes), bija statistiski nozīmīgi ātrāks ($p < 0,0001$), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma devu atbilstoši ideālajai ķermeņa masai (3,3 minūtes).

Pediatriskā populācija

2 līdz 17 gadu vecums

Sugammadeksa kā līdzekļa, kas pārtrauc rokuronija vai vekuronija izraisītu neiromuskulāru blokādi, drošums un efektivitāte salīdzināta ar neostigmīna drošumu un efektivitāti pētījumā, kurā piedalījās 288 pacienti vecumā no 2 līdz < 17 gadiem. Atjaunošanās no mērenas blokādes līdz TOF attiecībai $\geq 0,9$ 2 mg/kg sugammadeksa devu grupā bija ievērojami ātrāka nekā neostigmīna grupā (geometriskais vidējais laiks bija 1,6 minūtes 2 mg/kg sugammadeksa devu grupā un 7,5 minūtes

neostigmīna grupā, ģeometrisko vidējo rādītāju attiecība 0,22, 95% TI 0,16, 0,32, $p < 0,0001$). 4 mg/kg sugammadeksa atjaunošanos no dziļas blokādes ļāva sasniegt ģeometrisko vidējo 2,0 minūtēs, un šis rezultāts bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam rezultātam. Šī ietekme bija līdzīga visās pētītajās vecuma grupās (2 līdz < 6, 6 līdz < 12 un 12 līdz < 17 gadus veciem pacientiem) gan pēc rokuronija, gan vekuronija lietošanas. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

No piedzimšanas līdz 2 gadu vecumam

Sugammadeksa kā līdzekļa, kas pārtrauc rokuronija vai vekuronija izraisītu neiromuskulāro blokādi, drošums un efektivitāte ar neostigmīna drošumu un efektivitāti ir salīdzināta pētījumā, kurā piedalījās 145 pacienti vecumā līdz 2 gadiem. Laiks līdz mērenas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanai dalībniekiem, kuri bija saņēmuši 2 mg/kg sugammadeksa devas, bija ievērojami īsāks ($p = 0,0002$) nekā neostigmīnu saņēmušajiem pacientiem (mediāna 1,4 minūtes pēc 2 mg/kg sugammadeksa devas ievadīšanas un 4,4 minūtes pēc neostigmīna ievadīšanas; riska attiecība = 2,40; 95 % TI 1,37–4,18). 4 mg/kg sugammadeksa devas ļāva strauji pārtraukt dziļu neiromuskulāru blokādi, un laika mediāna līdz pārtraukšanai bija 1,1 minūte. Šāda efektivitāte tika novērota visās pētītajās vecuma grupās (no piedzimšanas līdz 27 dienu vecumam, no 28 dienu līdz < 3 mēnešu vecumam, no 3 līdz < 6 mēnešu vecumam un no 6 mēnešu līdz < 2 gadu vecumam). Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Pacienti ar smagu sistēmisku slimību

Pētījumā par 331 pacientu, kuri atbilda 3. vai 4. klasei pēc ASA klasifikācijas, tika pētīta terapijas laikā radusies aritmija (sinusa bradikardija, sinusa tahikardija vai cita veida aritmija) pēc sugammadeksa ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem tika ievadīts sugammadekss (2 mg/kg, 4 mg/kg vai 16 mg/kg) terapijas laikā radušās aritmijas biežums kopumā bija līdzīgs neostigmīnam (50 µg/kg līdz maksimālajai devai 5 mg) + glikopirrolātam (10 µg/kg līdz maksimālajai devai 1 mg). Nevēlamo blakusparādību profils pacientiem, kas atbilda ASA 3. un 4. klasei, kopumā bija līdzīgs profilam pieaugušajiem pacientiem apvienotajos 1. līdz 3. fāzes klīniskajos pētījumos; tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Skatīt 4.8. apakšpunktu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sugammadeksa farmakokinētiskie raksturlielumi šajā apakšpunktā atspoguļo kompleksā nesaistīto un kompleksā saistīto sugammadeksa koncentrāciju kopējo summu. Farmakokinētiskie raksturlielumi anestezētiem pacientiem, tādi kā klīrenss un izkliedes tilpums, ir pieņemti tādi paši gan kompleksā nesaistītajam, gan kompleksā saistītajam sugammadeksam.

Izkliede

Novērotais sugammadeksa līdzsvara koncentrācijas izkliedes tilpums ir apmēram 11-14 litri pieaugušajiem pacientiem ar normālu nieru darbību (pamatojoties uz parasto, negrupēto farmakokinētikas analīzi). Ne sugammadekss, ne sugammadeksa un rokuronija komplekss nepiesaistās pie plazmas proteīniem vai eritrocītiem, kā in vitro pierādīts ar vīriešu plazmu un natīvu asins paraugu. Ievadot IV bolus devā, sugammadeksam piemīt lineāra kinētika devā no 1 līdz 16 mg/kg.

Biotransformācija

Preklīniskos un klīniskos pētījumos nav atklāti sugammadeksa metabolīti, un vienīgais eliminācijas ceļš bijusi neizmainītas formas izvadīšana caur nierēm.

Eliminācija

Pieaugušajiem pacientiem ar normālu nieru darbību, kuriem veikta anestēzija sugammadeksa eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni 2 stundas, un aprēķinātais plazmas klīrenss ir aptuveni 88 ml/min. Masas līdzsvara pētījumā tika pierādīts, ka > 90% devas tika izvadīts 24 stundu laikā. 96% devas tika izvadīti ar urīnu, no tās vismaz 95% bija neizmainīta sugammadeksa formā. Izvadīšana ar izkārnījumiem vai izelpoto gaisu nepārsniedz 0,02% devas. Sugammadeksa ievadīšana veseliem

brīvprātīgajiem izraisīja pastiprinātu rokuronija izvadišanu caur nierēm kompleksa formā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi un vecums

Farmakokinētiskā pētījumā, kurā salīdzināja pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientus ar normālu nieru darbību, sugammadeksa līmeņi plazmā bija līdzīgi pirmajā stundā pēc devas ievadīšanas, un pēc tam kontroles grupā līmeņi pazeminājās straujāk. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā sugammadeksa iedarbība paildzinājās, izraisot 17 reizes lielāku kopējo iedarbību. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju sugammadeksa zema koncentrācija ir nosakāma vismaz 48 stundas pēc devas.

Otrā pētījumā, kurā pacienti ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem tika salīdzināti ar pacientiem, kam bija normāla nieru darbība, pasliktinoties nieru darbībai, sugammadeksa klīrenss pakāpeniski samazinājās, bet t_{1/2} pakāpeniski palielinājās. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem sugammadeksa kopējā iedarbība palielinājās attiecīgi divas un piecas reizes. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju sugammadeksa koncentrācija vairs nebija nosakāma septiņas dienas pēc devas ievadīšanas.

8. tabula: Turpmāk sniegti dati par sugammadeksa farmakokinētikas parametriem atkarībā no vecuma un nieru darbības

Atsevišķas pacientu īpašības				Vidējie prognozētie FK rādītāji (VK* %)		
Demogrāfiskie rādītāji Vecums Ķermeņa masa	Nieru funkcija kreatinīna klīrenss (ml/min)			Klīrenss (ml/min)	Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (l)	Eliminācijas pusperiods (h)
Pieaugušie	Normāla		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 gadi 75 kg	Traucējumi	Viegli	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Mēreni	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Smagi	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Gados vecāki	Normāla		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 gadi 75 kg	Traucējumi	Viegli	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Mēreni	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Smagi	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Pusaudži	Normāla		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 gadi 56 kg	Traucējumi	Viegli	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Mēreni	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Smagi	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Bērnības vidusposms	Normāla		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 gadi 28 kg	Traucējumi	Viegli	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Mēreni	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Smagi	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Agra bērnība	Normāla		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)
3,5 gadi 15 kg	Traucējumi	Viegli	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Mēreni	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Smagi	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Mazi bērni	Normāla		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 gadi 11 kg	Traucējumi	Viegli	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Mēreni	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Smagi	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Zīdaiņi	Normāla		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 mēneši 7,9 kg	Traucējumi	Viegli	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Mēreni	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)

		Smagi	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Jaundzimušie	Normāla		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 dienas 3,8 kg	Traucējumi	Viegli	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Mēreni	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Smagi	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

*VK=variācijas koeficients

Dzimums

Netika novērotas atšķirības starp dzimumiem.

Rase

Pētījumā, kurā piedalījās veseli japāņi un baltās rases pacienti, netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētisko raksturlielumu atšķirības. Ierobežoti dati neliecina par farmakokinētikas raksturlielumu atšķirību melnādainiem vai afroamerikāņiem.

Ķermeņa masa

Populāciju farmakokinētiskā analizē par pieaugušiem un gados vecākiem pacientiem netika konstatēta klīniski nozīmīga klīrensa un izkļiedes tilpuma sakarība ar ķermeņa masu.

Aptaukošanās

Vienā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar pārmērīgu aptaukošanos, tika saņemts sugammadekss 2 mg/kg un 4 mg/kg, atbilstoši faktiskajai ķermeņa masai (n = 76) vai ideālajai ķermeņa masai (n = 74). Pēc sugammadeksa ievadīšanas, iedarbība palielinājās atkarībā no devas lineārā veidā, atbilstoši faktiskajai ķermeņa masai vai ideālajai ķermeņa masai. Starp pacientiem, kuriem ir pārmērīga aptaukošanās, un populāciju kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas farmakokinētikas rādītāju atšķirības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, iespējamu genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti, lokālo panesamību vai saderību ar asinīm neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Preklīniskajos pētījumos sugammadekss tiek strauji izvadīts, kaut gan sugammadeksa nogulsnes tika novērotas žurku mazuļu kaulos un zobos. Preklīniskie pētījumi ar pieaugušām un nobriedušām žurkām parāda, ka sugammadex neietekmē zobu krāsu vai kaulu kvalitāti, kaulu struktūru vai kaulu metabolismu. Sugammadeksam nav ietekmes uz lūzumu labošanu un kaula remodelāciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

sālsskābe (pH korekcijai)
nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6 apakšpunktā minētās). Fizikāla nesaderība ziņota ar verapamilu, ondansetronu un ranitidīnu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir 48 stundas 2°C līdz 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un parastos apstākļos nedrīkst pārsniegt 48 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2 ml šķīduma caurspīdīgā stikla flakonā, kas noslēgts ar pelēku hlorbutila gumijas aizbāzni un noraujamu sarkanu alumīnija vāciņu.
5 ml šķīduma caurspīdīgā stikla flakonā, kas noslēgts ar pelēku hlorbutila gumijas aizbāzni un noraujamu zaļu alumīnija vāciņuvāciņu.

Iepakojuma lielumi: 10 flakoni pa 2 ml vai 10 flakoni pa 5 ml.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sugammadex Piramal var injicēt intravenozā sistēmā jau notiekošā infūzijā ar šādiem šķīdumiem intravenozai ievadīšanai: 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums, 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 25 mg/ml (2,5%) glikozes šķīdums, Ringera laktāta šķīdums, Ringera šķīdums, 50 mg/ml (5%) glikozi 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā.
Starp Sugammadex Piramal un citu zāļu ievadīšanu infūzijas sistēmā ir jāizskalo (piem., ar 0,9% nātrija hlorīdu).

Lietošana pediatriskajā populācijā

Pediatriskiem pacientiem Sugammadex Piramal var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma līdz koncentrācijai 10 mg/ml (skatīt 6.3 apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Piramal Critical Care B.V
Rouboslaan 32,
2252 TR Voorschoten
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1739/001
EU/1/23/1739/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada jūnijs 23

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Piramal Critical Care B.V
Rouboslaan 32,
2252 TR Voorschoten
Nīderlande

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

- **Atjaunināts RPP jāiesniedz**

pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, 10 x 5 ml flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sugammadex Piramal 100 mg/ml šķīdums injekcijām
sugammadex

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml satur 100 mg sugammadexa (sugammadexa nātrija sāls veidā).
Katrs 5 ml flakons satur 500 mg sugammadexa (sugammadexa nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas: sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai), ūdens injekcijām. **Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
10 flakoni
500 mg/5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas uzglabāt 2-8°C un izlietot 48 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZŅĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES vai IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jebkurš pāri palikušais neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Piramal Critical Care B.V
Rouboslaan 32,
2252 TR Voorschoten
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1739/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀls identifikators – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE, 10 x 5 ml flakoni**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sugammadex Piramal 100 mg/ml injekcijām
sugammadex
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, 10 x 2 ml flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sugammadex Piramal 100 mg/ml šķīdums injekcijām
sugammadex

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml satur 100 mg sugammadexa (sugammadexa nātrija sāls veidā).
Katrs 2 ml flakons satur 200 mg sugammadexa (sugammadexa nātrija sāls veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas: sāļsskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai), ūdens injekcijām.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
10 flakoni
200 mg/2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz
Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas uzglabāt 2-8°C un izlietot 48 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZŅĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jebkurš pāri palikušais neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Piramal Critical Care B.V
Rouboslaan 32,
2252 TR Voorschoten
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1739/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE, 10 x 2 ml flakoni**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sugammadex Piramal 100 mg/ml injekcijām
sugammadex
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Sugammadex Piramal 100 mg/ml šķīdums injekcijām

sugammadex

Pirms zāļu nozīmēšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji anesteziologam vai ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu anesteziologu vai citu ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sugammadex Piramal un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sugammadex Piramal tiek ievadīts
3. Kā Sugammadex Piramal tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sugammadex Piramal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sugammadex Piramal un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sugammadex Piramal

Sugammadex Piramal satur aktīvo vielu sugammadeksu. Sugammadex Piramal tiek uzskatīts par selektīvo miorelaksantus piesaistošo līdzekli, jo tas iedarbojas tikai uz atsevišķām muskuļus atslābinošām vielām - rokuronija bromīdu vai vekuronija bromīdu.

Kādam nolūkam lieto Sugammadex Piramal

Veicot noteikta veida ķirurģiskās operācijas, muskuļiem jābūt pilnīgi atslābinātiem. Tad ķirurgam ir vieglāk veikt operāciju. Šī iemesla dēļ vispārējā anestēzija, kuru saņemsiet, ietver zāles, kas atslābina Jūsu muskuļus. Šos līdzekļus sauc par miorelaksantiem, un to piemēri ir rokuronija bromīds un vekuronija bromīds. Tā kā šie līdzekļi atslābina arī elpošanas muskuļus, elpošanas nodrošināšanai operācijas laikā un pēc tās Jums nepieciešama palīdzība (mākslīgā jeb mehāniskā plaušu ventilācija), līdz atkal spējat elpot patstāvīgi.

Sugammadex Piramal lieto, lai paātrinātu muskuļu darbības atjaunošanos pēc operācijas, lai ātrāk atjaunotos normāla elpošana. Šis līdzeklis to veic, organismā piesaistot rokuronija bromīdu vai vekuronija bromīdu. To var lietot pieaugušajiem, neatkarīgi no tā vai ticis lietots rokuronija bromīds vai vekuronija bromīds.

To var lietot jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem (no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam) pēc tam, kad ir lietots rokuronija bromīds

2. Kas Jums jāzina pirms Sugammadex Piramal lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Sugammadex Piramal šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sugammadeksu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Pastāstiet savam anesteziologam, ja šis gadījums attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam anesteziologam pirms Sugammadex Piramal tiek ievadīts

- ja Jums ir nieru slimība vai tāda ir bijusi iepriekš. Tas ir svarīgi, jo Sugammadex Piramal tiek izvadīts no organisma caur nierēm.
- ja Jums ir aknu slimība vai tāda ir bijusi iepriekš.

- ja Jums ir šķidrums uzkrāšanās organismā (tūska).
- ja Jums ir slimības, par ko zināms, ka tās palielina asiņošanas risku (asins recēšanas traucējumi) vai ja lietojat antikoagulantus.

Citas zāles un Sugammadex Piramal

Pastāstiet anesteziologam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sugammadex Piramal var ietekmēt citu zāļu darbību, un citas zāles var ietekmēt Sugammadex Piramal darbību.

Dažas zāles mazina Sugammadex Piramal iedarbību

Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam anesteziologam, ja nesen esat lietojis:

- toremifēnu (lieto krūts vēža ārstēšanai).
- fuzidīnskābi (antibiotisks līdzeklis).

Sugammadex Piramal var ietekmēt hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu darbību

- Sugammadex Piramal var mazināt hormonālo pretapaugļošanās līdzekļu – tai skaitā 'minitablešu', vaginālā riņķa, implantu vai hormonu saturošas intrauterīnās spirāles (IUS) – efektivitāti, jo tas mazina organismā nonākušā hormona progesterona daudzumu. Zaudētais progesterona daudzums Sugammadex Piramal lietošanas laikā ir aptuveni tāds pats, kā pēc vienas perorālā kontraceptīvā līdzekļa minitabletes lietošanas aizmiršanas.
→ Ja Jūs lietojat minitableti vienā dienā ar Sugammadex Piramal ievadīšanu, ievērojiet minitabletes lietošanas instrukcijā ietvertos norādījumus par rīcību aizmirstas devas gadījumā.
→ Ja Jūs lietojat citu hormonālo pretapaugļošanās līdzekli (piemēram, vaginālo riņķi, implantu vai IUS), nākamās 7 dienas Jums jālieto papildus nehormonāla pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs) un jāseko norādījumiem lietošanas instrukcijā.

Ietekme uz asins izmeklējumiem

Parasti Sugammadex Piramal neietekmē laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Taču tas var ietekmēt izmeklējuma, kurā nosaka hormona progesterona daudzumu asinīs rezultātus. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu progesterona līmenis ir jāpārbauda tajā pašā dienā, kad Jūs saņemat Sugammadex Piramal.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet anesteziologam, ja Jums ir vai var būt iestājusies grūtniecība, vai Jūs barojat bērnu ar krūti. Jums vēl arvien varēs ievadīt Sugammadex Piramal, taču tas pirms tam ir jāpārrunā. Nav zināms vai sugammadexs var nonākt mātes pienā. Jūsu anesteziologs palīdzēs Jums izlemt vai pārtraukt barošanu ar krūti vai atturēties no sugammadexa terapijas, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Sugammadex Piramal mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināma Sugammadex Piramal ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Sugammadex Piramal satur nātriju

Šīs zāles satur 9,7 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā mililitrā. Tas ir līdzvērtīgi 0,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Sugammadex Piramal tiek ievadīts

Sugammadex Piramal Jums ievadīs anesteziologs, vai medmāsa pēc anesteziologa rīkojuma.

Deva

Anesteziologs noteiks Jums nepieciešamo Sugammadex Piramal devu, pamatojoties uz:

- Jūsu ķermeņa masu
- to, cik lielā pakāpē miorelaksanti vēl arvien Jūs ietekmē.

Parastā deva jebkura vecuma pacientiem ir 2-4 mg uz kilogramu ķermeņa masas. Ja nepieciešams steidzami panākt muskuļu relaksācijas izžušanu, pieaugušajiem var tikt ievadīta deva 16 mg/kg.

Kā Sugammadex Piramal tiek ievadīts

Sugammadex Piramal Jums ievadīs anesteziologs. Tas tiks ievadīts ar vienu injekciju caur intravenozo sistēmu.

Ja Sugammadex Piramal ir ievadīts vairāk nekā noteikts

Tā kā anesteziologs rūpīgi uzraudzīs Jūsu stāvokli, maz iespējams, ka tiks ievadīts pārāk daudz Sugammadex Piramal. Taču pat tad, ja tā notiek, maz ticams, ka radīsies kādas problēmas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam anesteziologam vai citam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja šādas blakusparādības radīsies, Jums esot anestēzijā, tās uzraudzīs un ārstēs anesteziologs.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Klepus;
- Elpošanas grūtības, kas var ietvert klepošanu vai kustēšanos it kā Jūs mostos vai ievilkto elpu;
- Viegla anestēzija – Jūs varat sākt atmosties no dziļa miega, tādēļ var būt nepieciešama intensīvāka anestēzija. Tā dēļ operācijas beigās Jūs varat sākt kustēties vai klepot;
- Komplikācijas manipulācijas laikā, tādas kā izmaiņas sirdsdarbības ātrumā, klepošana vai kustīgums;
- Samazināts asinsspiediens ķirurģiskās manipulācijas dēļ.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Elpas trūkums, ko pacientiem ar plaušu darbības traucējumiem medicīnas vēsturē izraisījuši elpceļu muskuļu krampji (bronhospazma);
- Alerģiskas (zāļu izraisītas paaugstinātas jutības) reakcijas – piemēram, izsitumi, sarkana āda, mēles un/vai rīkles pietūkums, aizdusa, asinsspiediena vai sirdsdarbības ātruma pārmaiņas, kas dažreiz izraisa nopietnu asinsspiediena pazemināšanos. Smagas alerģiskas vai alerģiskām reakcijām līdzīgas reakcijas var būt dzīvībai bīstamas.
- Alerģiskas reakcijas biežāk novērotas veseliem, pie samaņas esošiem brīvprātīgajiem.
- Muskuļu atslābuma atgriešanās pēc operācijas.

Biežums nav zināms

Lietojot Sugammadex Piramal var rasties izteikta sirdsdarbības ritma palēnināšanās vai pat sirds apstāšanās palēninoties sirdsdarbībai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu anesteziologu vai citu ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sugammadex Piramal

Par uzglabāšanu rūpējas veselības aprūpes speciālisti.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc “Der.līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas uzglabāt 2-8°C temperatūrā un izlietot 48 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sugammadex Piramal satur

- Aktīvā viela ir sugammadekss.
1 ml šķīdums injekcijām satur sugammadeksa nātrija sāli, kas atbilst 100 mg sugammadeksa.
Katrs 2 ml flakons satur sugammadeksa nātrija sāli, kas atbilst 200 mg sugammadeksa.
Katrs 5 ml flakons satur sugammadeksa nātrija sāli, kas atbilst 500 mg sugammadeksa.
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām, sālskābe un/vai nātrija hidroksīds (pH regulēšanai). (skatīt 2. sadaļu Sugammadex Piramal satur nātriju).

Sugammadex Piramal ārējais izskats un iepakojums

Sugammadex Piramal ir dzidrs un bezkrāsains vai viegli dzeltenbrūns šķīdums injekcijām. Tas pieejams divu veidu iepakojumos, kas satur vai nu 10 flakonus ar 2 ml, vai 10 flakonus ar 5 ml šķīduma injekcijām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Piramal Critical Care B.V
Rouboslaan 32,
2252 TR Voorschoten
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sīkāku informāciju skatīt Sugammadex Piramal zāļu aprakstā (ZA).

Terapeitiskās indikācijas un devas

Rokuronija vai vekuronija radītas neiromuskulārās blokādes pārtraukšana pieaugušajiem.

Pediatriem pacientiem: bērniem un pusaudžiem no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam sugammadexa ievadīšana ieteicama tikai parastai rokuronija ierosinātās neiromuskulārās blokādes pārtraukšanai.

Sugammadeksu drīkst ievadīt tikai anesteziologs vai tikai anesteziologa uzraudzībā.

Neiromuskulārās blokādes izzušanas uzraudzīšanai ieteicams izmantot piemērotu neiromuskulārās monitorēšanas metodi (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie

Parastā blokādes pārtraukšana

Ja rokuronija vai vekuronija ierosināta blokāde ir mazinājusies vismaz līdz 1-2 pēctetāniskām kontrakcijām (PTK), ieteicamā sugammadexa deva ir 4 mg/kg. Vidējais laiks, kādā T_4/T_1 attiecība atjaunojas līdz 0,9, ir aptuveni 3 minūtes (skatīt ZA 5.1. apakšpunktu).

Ja rokuronija vai vekuronija ierosināta blokāde spontāni izzudusi līdz stadijai, kad atjaunojas T_2 , tad ieteicamā sugammadexa deva ir 2 mg/kg. Vidējais laiks, kādā T_4/T_1 attiecība atjaunojas līdz 0,9, ir aptuveni 2 minūtes (skatīt ZA 5.1. apakšpunktu).

Lietojot parastai blokādes pārtraukšanai ieteicamo devu, vidējais laiks, līdz T_4/T_1 attiecība atjaunosies līdz 0,9, rokuronija ierosinātās neiromuskulārās blokādes gadījumā būs nedaudz mazāks nekā pēc vekuronija ierosinātās blokādes (skatīt ZA 5.1. apakšpunktu).

Tūlītēja rokuronija ierosinātās blokādes pārtraukšana

Ja ir klīniska vajadzība pēc rokuronija ievadīšanas nekavējoties pārtraukt blokādi, ieteicamā sugammadexa deva ir 16 mg/kg. Ja sugammadexs devā 16 mg/kg tiek ievadīts 3 minūtes pēc rokuronija bromīda bolus devas 1,2 mg/kg, sagaidāms, ka vidējais laiks, līdz T_4/T_1 attiecība atjaunosies līdz 0,9, būs aptuveni 1,5 minūtes (skatīt ZA 5.1. apakšpunktu).

Nav datu, lai sugammadexa ievadīšanu varētu ieteikt tūlītējai vekuronija ierosinātās blokādes pārtraukšanai.

Atkārtota sugammadexa ievadīšana

Ārkārtējā gadījumā, ja pēc operācijas atkārtoti rodas neiromuskulārā blokāde (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu), pēc sākotnējās sugammadexa devas 2 mg/kg vai 4 mg/kg, ieteicams atkārtoti ievadīt sugammadeksu devā 4 mg/kg. Pēc otras sugammadexa devas ievadīšanas pacients cieši jāuzrauga, lai pārliecinātos par stabilu neiromuskulāro funkciju atjaunošanos.

Nieru darbības traucējumi

Sugammadexa lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (tai skaitā pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)) nav ieteicama (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos

Pacientiem ar aptaukošanos, ieskaitot pacientus ar pārmērīgu aptaukošanos (ķermeņa masas indekss $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), sugammadexa deva jānosaka pēc faktiskās ķermeņa masas. Jāievēro tādas ieteiktās devas kā pieaugušiem cilvēkiem.

Pediatrikā populācija (no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam)

Sugammadex Piramal 100 mg/ml var atšķaidīt līdz koncentrācijai 10 mg/ml, lai palielinātu bērniem ievadāmās devas precizitāti (skatīt ZA 6.6. apakšpunktu).

Parastā blokādes pārtraukšana

Ja sasniegtā PTK atjaunošanās ir vismaz 1–2, rokuronija ierosinātās blokādes pārtraukšanai ieteicamā sugammadexa deva ir 4 mg/kg.

Pēc T_2 atjaunošanās rokuronija ierosinātās blokādes pārtraukšanai ieteicamā deva ir 2 mg/kg (skatīt ZA

5.1. apakšpunktu).

Kontraindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no ZA 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Saskaņā ar parasto pēcnestēzijas praksi pēc neiromuskulārās blokādes pacientam uzreiz pēc operācijas ieteicams uzraudzīt nevēlamu blakusparādību rašanos, tai skaitā neiromuskulārās blokādes atjaunošanos.

Elpošanas funkcijas monitorēšana blokādes izzušanas laikā

Mākslīgā plaušu ventilēšana obligāta visiem pacientiem, līdz pēc neiromuskulārās blokādes izzušanas atjaunojas spontānā elpošana. Pat tad, ja neiromuskulārā blokāde ir izzudusi pilnīgi, citi peri un pēcoperācijas laikā lietotie medicīniskie līdzekļi var nomākt elpošanu, tādēļ vēl arvien var būt nepieciešama mākslīgā plaušu ventilēšana.

Ja pēc ekstubācijas neiromuskulārā blokāde rodas atkārtoti, jānodrošina adekvāta mākslīgā ventilācija.

Atkārtota neiromuskulārās blokādes rašanās

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kas ārstēti ar rokuroniju vai vekuroniju, kur sugammadekss tika lietots, izmantojot devu, kas norādīta neiromuskulārās blokādes dziļumam, tika novērota uz neiromuskulāro monitorēšanu vai klīniskajiem datiem balstītas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās incidence 0,20%. Lietojot devas, kas ir mazākas par ieteiktajām, var būt paaugstināts risks atjaunoties neiromuskulārajai blokādei pēc sākotnējās atcelšanas, un tas netiek ieteikts (skatīt ZA 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Ietekme uz hemostāzi

Pētījuma laikā 4 mg/kg un 16 mg/kg sugammadeksa devas brīvprātīgajiem izraisīja vidējā aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTL) maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 17 un 22% un vidējā protrombīna laika starptautisko standartizēto koeficientu [PL(INR)] maksimālo pagarināšanos attiecīgi par 11 un 22%. Šīs nelielās vidējā aPTL un vidējā PL(INR) pagarināšanās bija īslaicīgas (≤ 30 minūtēm). Pamatojoties uz klīnisko datu bāzi (N=3519) un uz īpašu pētījumu ar 1184 pacientiem, kuriem veikta gūžas kaula lūzuma/liela locītavu protezēšanas operācija, sugammadeksu lietojot 4 mg/kg monoterapijas veidā vai kombinācijā ar antikoagulantiem, klīniski nozīmīga ietekme uz peri- vai pēcoperatīvu ar asiņošanu saistītu komplikāciju sastopamību nav novērota.

In vitro veikto eksperimentu laikā atzīmēta farmakodinamiska mijiedarbība (aPTL un PL pagarināšanās) ar K vitamīna antagonistiem, nefrakcionētu heparīnu, heparinoīdiem ar mazu molekulasu, rivaroksabanu un dabigatrānu. Pacientiem, kuri pēc operācijas profilaktiski saņem parasto antikoagulantu devu, šī farmakodinamiskā mijiedarbība nav klīniski nozīmīga. Apsverot sugammadeksa lietošanu pacientiem, kuri jau esošo vai blakusslimību ārstēšanai saņem terapeitiskas antikoagulantu devas, jāievēro piesardzība.

Nav iespējams izslēgt palielinātu asiņošanas risku pacientiem:

- ar pārmantotu no K vitamīna atkarīgo asins recēšanas faktoru deficītu;
- ar jau esošām koagulopātijām;
- kuri saņem kumarīna atvasinājumus un kuriem INR pārsniedz 3,5;
- kas lieto antikoagulantus un saņem sugammadeksa devas, kas pārsniedz 16 mg/kg.

Ja šiem pacientiem medicīniskas nepieciešamības dēļ jālieto sugammadeks, anesteziologam, ievērojot asiņošanas gadījumus pacienta anamnēzē un paredzētās operācijas veidu, jāpieņem lēmums par to, vai ieguvums atsver iespējamo ar asiņošanu saistīto komplikāciju risku. Ja sugammadeksu ievada šādiem pacientiem, ieteicama hemostāzes un koagulācijas parametru kontrole.

Gaidīšanas laiks līdz atkārtotai neiromuskulāro blokatoru ievadīšanai pēc blokādes pārtraukšanas ar sugammadeksu

1. **tabula: Atkārtota rokuronija vai vekuronija ievadīšana pēc parastas blokādes pārtraukšanas (līdz 4 mg/kg sugammadeksa)**

Minimālais gaidīšanas laiks	NMB un ievadāmā deva
5 minūtes	1,2 mg/kg rokuronija
4 stundas	0,6 mg/kg rokuronija vai 0,1 mg/kg vekuronija

Pēc atkārtotas 1,2 mg/kg rokuronija ievadīšanas 30 minūšu laikā pēc sugammadeksa ievadīšanas, neiromuskulārās blokādes sākums var aizkavēties aptuveni līdz 4 minūtēm, bet neiromuskulārās blokādes ilgums var saīsināties līdz 15 minūtēm.

Pamatojoties uz FK modelēšanas datiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamajam gaidīšanas laikam pirms atkārtotas 0,6 mg/kg rokuronija ievadīšanas vai 0,1 mg/kg vekuronija ievadīšanas pēc parastas blokādes pārtraukšanas ar sugammadeksu jābūt 24 stundas. Ja nepieciešams īsāks gaidīšanas laiks, rokuronija devai jaunas neiromuskulārās blokādes izraisīšanai jābūt 1,2 mg/kg.

Atkārtota rokuronija vai vekuronija ievadīšana pēc tūlītējas blokādes pārtraukšanas (16 mg/kg sugammadeksa):

Ļoti retos gadījumos, kad tas varētu būt nepieciešams, 24 stundu gaidīšanas laiks ir ieteicams.

Ja neiromuskulārā blokāde nepieciešama, pirms pagājis ieteicamais gaidīšanas laiks, jālieto **nesteroīds neiromuskulārais blokators**. Depolarizējošo neiromuskulāro blokatoru darbības sākums varētu būt lēnāks par gaidīto, jo liela daļa postsinaptisko N-holinoreceptoru joprojām var būt aizņemti ar neiromuskulāro blokatoru.

Nieru darbības traucējumi

Sugammadeksu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus, kuriem jāveic dialīze (skatīt ZA 5.1. apakšpunktu).

Viegla anestēzija

Klīniskos pētījumos pēc apzinātas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanas anestēzijas vidusposmā dažkārt tika novērotas vieglas anestēzijas izpausmes (kustēšanās, klepošana, vaibstīšanās un endotraheālās caurules sūkāšana).

Ja neiromuskulārā blokāde tiek pārtraukta, bet anestēzija turpinās, atbilstoši klīniskām vajadzībām papildus jāievada anestēzijas līdzekļa un/vai opioīda deva.

Izteikta bradikardija

Retos gadījumos izteikta bradikardija tika novērota dažu minūšu laikā pēc sugammadeksa lietošanas neiromuskulārās blokādes pārtraukšanai. Bradikardija reizēm var izraisīt sirds apstāšanos (skatīt ZA 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē pacientu hemodinamikas rādītāji neiromuskulārās blokādes pārtraukšanas laikā un pēc tās. Klīniski būtiskas bradikardijas gadījumā jālieto ārstēšana ar antiholīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, atropīnu.

Aknu darbības traucējumi

Sugammadekss netiek metabolizēts aknās vai izvadīts caur tām, tādēļ īpaši pētījumi, kuros piedalījušies pacienti ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Pacientu ārstēšana ar smagiem aknu darbības traucējumiem jāveic īpaši piesardzīgi. Gadījumā, ja aknu darbības traucējumiem ir pievienojusies koagulopātija, skatīt informāciju par ietekmi uz asinsreci.

Lietošana intensīvās terapijas nodaļā

Sugammadeksa lietošana nav pētīta pacientiem, kuriem rokuronijs vai vekuronijs ievadīts intensīvās terapijas nodaļā.

Lietošana, lai pārtrauktu neiromuskulāro blokatoru, kas nav rokuronijs vai vekuronijs, darbību

Sugammadeksu nedrīkst lietot, lai pārtrauktu ar **nesteroīdiem** neiromuskulāriem blokatoriem, piemēram,

sukcinilholīnu vai benzilzohinolīnija atvasinājumiem, ierosinātu blokādi.

Sugammadeksu nedrīkst lietot, lai pārtrauktu neiromuskulāro blokādi, kas ierosināta ar citiem **steroidiem** neiromuskulāriem blokatoriem vēl bez rokuronija vai vekuronija, jo nav datu par lietošanas efektivitāti un drošumu šādā situācijā. Par pankuronija ierosinātas blokādes pārtraukšanu pieejami ierobežoti dati, taču sugammadeksa lietošana šādā gadījumā nav ieteicama.

Blokādes pārtraukšanas aizkavēšanās

Ar ilgāku blokādes pārtraukšanas laiku var būt saistīti stāvokļi, kuru gadījumā ir ilgāks asins cirkulācijas laiks, piemēram, kardiovaskulāro slimību, liela vecuma (skatīt arī ZA 4.2. apakšpunktu par blokādes pārtraukšanu gados vecākiem cilvēkiem) vai tūskas gadījumā (piemēram, smagu aknu darbības traucējumu gadījumā).

Paaugstinātas jutības reakcijas pret zālēm

Klīniskas speciālistiem jābūt gataviem paaugstinātas jutības reakciju iespējamībai pret zālēm (arī anafilaktiskām reakcijām) un jāveic nepieciešamie piesardzības pasākumi (skatīt ZA 4.8. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur 9,7 mg nātrija mililitrā, kas ir līdzvērtīgi 0,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Informācija šajā apakšpunktā pamatota ar sugammadeksa un citu zāļu saistības afinitāti, neklīniskiem eksperimentiem, klīniskiem pētījumiem un simulācijām, izmantojot modeli, kurā ievērota neiromuskulāro blokatoru farmakodinamiskā darbība neiromuskulārā blokatora un sugammadeksa farmakokinētiskā mijiedarbība. Pamatojoties uz šiem datiem, nav sagaidāmas klīniski nozīmīgas farmakodinamiskas mijiedarbības ar citām zālēm, izņemot šādas:

Nevar izslēgt aizstāšanas mijiedarbību ar toremifēnu un fuzidīnskābi (nav sagaidāma klīniski nozīmīga saistīšanās mijiedarbība).

Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu saistīšanās mijiedarbību ar hormonāliem kontraceptīviem līdzekļiem (nav sagaidāma aizstāšanas mijiedarbība).

Mijiedarbības, kas var ietekmēt sugammadeksa efektivitāti (aizvietošanas mijiedarbības)

Ja pēc sugammadeksa tiek ievadīti noteikti medicīniskie līdzekļi, teorētiski iespējama rokuronija vai vekuronija aizvietošana pēc sugammadeksa. Tādēļ neiromuskulārā blokāde var rasties atkārtoti. Šādā gadījumā jāsāk mehāniska pacientu plaušu ventilācija. Infūzijas gadījumā jāpārtrauc tā līdzekļa ievadīšana, kas aizstājis blokatoru kompleksā. Ja paredzama aizvietošanas mijiedarbība, pacients rūpīgi jāuzrauga (aptuveni 15 minūtes), vai pēc citu zāļu parenterālas ievadīšanas 7,5 stundu laikā pēc sugammadeksa ievadīšanas nerodas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās izpausmes.

Toremifēns

Pēc toremifēna lietošanas, kuram ir salīdzinoši liela saistīšanās afinitāte ar sugammadeksu un kura koncentrācija plazmā varētu būt augsta, iespējama daļēja vekuronija vai rokuronija aizvietošana kompleksā ar sugammadeksu. Ārstiem jāzina, ka pacientiem, kuriem toremifēns ievadīts operācijas dienā, T_4/T_1 attiecības atjaunošanās līdz 0,9 būs kavēta.

Intravenoza fuzidīnskābes ievadīšana

Lietojot fuzidīnskābi pirmsoperācijas fāzē, T_4/T_1 attiecības atjaunošanās līdz 0,9 var būt aizkavēta.

Pēcoperācijas fāzē neiromuskulārās blokādes atkārtota rašanās nav gaidāma, jo fuzidīnskābes infūzijas ilgums ir vairākas stundas, un viela asinīs uzkrājas 2 – 3 dienas. Informāciju par sugammadeksa atkārtotu lietošanu skatīt ZA 4.2. apakšpunktā.

Mijiedarbības, kas var ietekmēt citu medicīnisko līdzekļu efektivitāti (saistīšanās mijiedarbība)

Sugammadexa ievadīšanas dēļ var mazināties dažu līdzekļu efektivitāte, jo mazinās to (brīvās formas) koncentrācija plazmā. Ja rodas šāda situācija, ārstam ieteicams apsvērt atkārtotu šī līdzekļa ievadīšanu, terapeitiski ekvivalenta (ieteicams citas ķīmiskās grupas) līdzekļa ievadīšanu un/vai nefarmakoloģisku procedūru veikšanu.

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi

Tika paredzēts, ka 4 mg/kg sugammadexa un progestagēna mijiedarbība izraisīs progestagēna kopējās iedarbības mazināšanos (par 34% AUC), kas ir līdzīga iedarbības mazinājumam, ja perorālā kontraceptīvā līdzekļa deva tiek lietota 12 stundas vēlāk un tādēļ var mazināties tā efektivitāte.

Sagaidāms, ka estrogēnu gadījumā šī iedarbība būs vājāka. Tādēļ sugammadexa bolus devas ievadīšana ir ekvivalenta vienai aizmirstai **perorālā** kontraceptīvā steroidā (gan kombinēta, gan tikai progestagēnu saturoša) līdzekļa dienas devai. Ja perorālais kontraceptīvais līdzeklis tiek lietots sugammadexa ievadīšanas dienā, nepieciešamo rīcību skatīt perorālā kontraceptīvā līdzekļa lietošanas instrukcijas ieteikumā par rīcību aizmirstas devas gadījumā. **Neperorāla** hormonālā pretapaugļošanās līdzekļa gadījumā pacientei nākamās 7 dienas jālieto papildu nehormonāla pretapaugļošanās metode, bet sīkāka informācija atrodama līdzekļa lietošanas instrukcijā.

Mijiedarbība, ko izraisa ilgstoša rokuronija vai vekuronija ietekme

Ja pēcoperācijas periodā tiek lietoti medicīniskie līdzekļi, kas pastiprina neiromuskulāro blokādi, īpaša uzmanība jāpievērš atkārtotas neiromuskulārās blokādes rašanās iespējai. Specifisko neiromuskulāro blokādi potenciējošo līdzekļu sarakstu skatīt rokuronija vai vekuronija lietošanas instrukcijā. Ja neiromuskulārā blokāde rodas atkārtoti, pacientiem var būt nepieciešama plaušu mākslīgā ventilācija un sugammadexa atkārtota lietošana (skatīt ZA 4.2. apakšpunktu).

Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par sugammadexa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību.

Lietojot sugammadeksu sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sugammadexs tiek izvadīts ar mātes pienu. Dzīvnieku pētījumos ir konstatēta sugammadexa ekskrecija mātes pienā. Ciklodekstrīnu uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas parasti ir zema, tādēļ pēc vienas devas ievadīšanas sievietei barošanas ar krūti periodā nav sagaidāma ietekme uz zīdāini.

Lēmums par to, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar sugammadeksu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Sugammadexa ietekme uz cilvēku fertilitāti nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu fertilitāti, neliecina par kaitīgu ietekmi.

Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Sugammadex Piramal tiek lietots vienlaicīgi ar neiromuskulārajiem blokatoriem un anestēzijas līdzekļiem ķirurģiskajiem pacientiem. Tāpēc blakusparādību cēloņus ir grūti novērtēt. Biežākās ziņotās blakusparādības ķirurģiskiem pacientiem bija klepus, ar anestēziju saistītas elpceļu komplikācijas, ar anestēziju saistītas komplikācijas, ar manipulāciju saistīta hipotensija un ar manipulācijām saistītas komplikācijas (bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)).

2. tabula: Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Sugammadeksa drošums vērtēts kopējā I-III fāzes drošuma datubāzē ar 3 519 atsevišķiem pacientiem. Placebo kontrolētos pētījumos, kur pacienti saņēma anestēziju un/vai neiromuskulāros blokatorus, tika ziņots par šādām blakusparādībām (1 078 pacienti ar sugammadeksu pret 544 ar placebo):
[Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$)]

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība (Vēlamie termini)
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un vidēnes slimības	Bieži	Klepus
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar anestēziju saistīta elpceļu komplikācija Ar anestēziju saistīta komplikācija (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu) Ar manipulāciju saistīta hipotensija Ar manipulāciju saistīta komplikācija

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas pret zālēm

Dažiem pacientiem un brīvprātīgajiem ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas (informāciju par brīvprātīgajiem, skatiet tālāk „Informācija par veselīgiem brīvprātīgajiem”). Klīniskajos pētījumos ar ķirurģiskiem pacientiem par šīm reakcijām ziņots retāk un pēcreģistrācijas ziņojumiem biežums nav zināms.

Šīs reakcijas bija no izolētām ādas reakcijām līdz nopietnām sistēmiskām reakcijām (t.i., anafilaksei, anafilaktiskam šokam), un tās radās pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši sugammadeksu.

Ar šīm reakcijām saistītie simptomi var būt: pietūkums, nātrene, eritematozi izsitumi, (smaga) hipotensija, tahikardija, mēles pietūkums, rīkles pietūkums, bronhospazma un obstruktīvi plaušu ventilācijas traucējumi. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas var būt letālas.

Saskaņā ar pēcreģistrācijas ziņojumiem paaugstināta jutība ir novērota gan saistībā ar sugammadeksu, gan sugammadeksa un rokuronija kompleksu.

Ar anestēziju saistīta elpceļu komplikācija

Anestēzijas elpceļu komplikācijas ietvēra endotraheālās caurules pretestību, klepu, vieglu pretestību, uzbudinājuma reakciju operācijas laikā, klepu anestēzijas manipulācijas vai operācijas laikā vai pacienta spontānu elpošanu, kas saistīta ar anestēzijas manipulāciju.

Ar anestēziju saistīta komplikācija

Anestēzijas komplikācijas, kas liecina par neiromuskulāro funkciju atjaunošanos, ietver ķermeņa locēkļa vai ķermeņa kustēšanos vai klepošanu anestēzijas procedūras vai ķirurģiskās operācijas laikā, vaibstīšanos vai endotraheālās caurules sūkāšanu. Skatīt ZA 4.4. apakšpunktu, viegla anestēzija.

Ar manipulāciju saistīta komplikācija

Komplikācijas pēc manipulācijas ietvēra klepu, tahikardiju, bradikardiju, kustības un sirdsdarbības frekvences pieaugumu.

Izteikta bradikardija

Pēcreģistrācijas periodā tika novēroti atsevišķi izteiktas bradikardijas un bradikardijas ar sirds apstāšanos gadījumi dažu minūšu laikā pēc sugammadeksa lietošanas (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu).

Neiromuskulārās blokādes atjaunošanās

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kas ārstēti ar rokuroniju vai vekuroniju, kur sugammadekss tika lietots, izmantojot devu, kas norādīta neiromuskulārās blokādes dziļumam (N=2022), tika novērota uz neiromuskulāro monitorēšanu vai klīniskajiem datiem balstītas neiromuskulārās blokādes atjaunošanās incidence 0,20% (skatīt ZA 4.4. apakšpunktu).

Informācija par veselīgiem brīvprātīgajiem

Nejaušinātā, dubultmaskētā pētījumā tika izvērtēta zāļu paaugstinātas jutības reakciju incidence veselīgiem brīvprātīgajiem, tiem dodot līdz pat 3 placebo devām (N=76), sugammadeksu 4 mg/kg (N=151) vai sugammadeksu 16 mg/kg (N=148). Ziņojumus par iespējamo paaugstināto jutību apstiprināja maskētās informācijas izvērtēšanas komiteja. Apstiprinātās paaugstinātas jutības incidence bija 1,3%, 6,6% un 9,5% attiecīgi placebo, sugammadeksa 4 mg/kg un sugammadeksa 16 mg/kg grupās. Netika ziņots par anafilaksi pēc placebo un sugammadeksa 4 mg/kg lietošanas. Tika novērots viens apstiprināts anafilakses gadījums pēc pirmās sugammadeksa 16 mg/kg devas (incidence 0,7%). Netika novērots palielināts paaugstinātas jutības biežums vai smagums pēc atkārtotas sugammadeksa ievadīšanas.

Iepriekšējā veiktā līdzīga dizaina pētījumā tika novēroti trīs apstiprināti anafilakses gadījumi – visi pēc sugammadeksa 16 mg/kg ievadīšanas (incidence 2,0%).

Apvienotā 1. fāzes datu bāzē nevēlamu notikumu, kas uzskatāmi par biežiem ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) vai ļoti biežiem ($\geq 1/10$), skaitā ir disgeizija (10,1%), galvassāpes (6,7%), slikta dūša (5,6%), nātrene (1,7%), nieze (1,7%), reiboņi (1,6%), vemšana (1,2%) un sāpes vēderā (1,0%). Šie nevēlamie notikumi arī bija biežāk sastopami pacientu grupās, kas ārstētas ar sugammadeksu, nekā placebo grupā.

Papildus informācija par īpašām pacientu grupām

Pacienti ar pulmonāliem traucējumiem

Pēcreģistrācijas periodā un vienā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar pulmonālām komplikācijām anamnēzē, ziņots par bronhospazmu kā ar terapiju, iespējams, saistītu blakusparādību. Kā visu pacientu gadījumā, kuriem anamnēzē ir pulmonālas komplikācijas, ārstam jāuzrauga iespējama bronhospazmas rašanās.

Pediatriskā populācija

Pētījumos, kuros bija iesaistīti bērni no piedzimšanas līdz 17 gadu vecumam, sugammadeksa (līdz 4 mg/kg) drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

Pacienti ar pārmērīgu aptaukošanos

Vienā specializētā klīniskā pētījumā pacientiem ar pārmērīgu aptaukošanos drošuma profils kopumā bija līdzīgs tā raksturojumam pieaugušiem pacientiem apvienotajos 1. līdz 3. fāzes pētījumos (skatīt 2. tabulu).

Pacienti ar smagu sistēmisku slimību

Pētījumā pacientiem, kuri tika iedalīti 3. vai 4. klasē atbilstoši Amerikas Anesteziologu asociācijas (*American Society of Anesthesiologists*, ASA) klasifikācijai (pacienti ar smagu sistēmisku slimību vai pacienti ar smagu sistēmisku slimību, kas pastāvīgi apdraud dzīvību), novērotais nevēlamo blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs apvienotajos 1. līdz 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem pacientiem novērotajam profilam (skatīt 2. tabulu), skatīt ZA 5.1. apakšpunktu.

Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos ticis ziņots par 1 nejaušas pārdozēšanas gadījumu ar sugammadeksu devā 40 mg/kg, kas neradīja nozīmīgas blakusparādības. Cilvēku panesamības pētījumā sugammadekss tika ievadīts devā līdz 96 mg/kg. Netika ziņots par jebkādam novērotām blakusparādībām, arī smagām, kuras attiektos uz devām.

Sugammadeksu var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, lietojot filtru ar augstu caurlaidību, taču ne zemas plūsmas filtru. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem, sugammadeksa koncentrācija plazmā pēc 3-6 stundu ilga dialīzes seansa tiek pazemināta pat līdz 70%.

Palīgvielu saraksts

3,7% sāļsskābe (pH korekcijai) un/vai nātrija hidroksīds (pH korekcijai)
Ūdens injekcijām

Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir 48 stundas 2 °C līdz 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais līdzeklis jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdums netiek ievadīts nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un parastos apstākļos nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt ZA 6.3. apakšpunktā.

Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sugammadex Piramal var injicēt intravenozā sistēmā jau notiekošā infūzijā ar šādiem šķīdumiem intravenozai ievadīšanai: 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums, 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda un 25 mg/ml (2,5%) glikozes šķīdums, Ringera laktāta šķīdums, Ringera šķīdums, 50 mg/ml (5%) glikozi 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā.

Sarp Sugammadex Piramal un citu zāļu ievadīšanu infūzijas sistēmā ir jāizskalo (piem., ar 0,9% nātrija hlorīdu).

Lietošana pediatriiskajā populācijā

Pediatrikiem pacientiem Sugammadex Piramal var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu līdz koncentrācijai 10 mg/ml (skatīt ZA 6.3. apakšpunktu).