

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Sugammadex MSN/ Сугамадекс МСН, раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден милилитар раствор за инјектирање содржи 100 mg сугамадекс, во форма на сугамадекс натриум.

Една вијала од 2 mL содржи 200 mg сугамадекс, во форма на сугамадекс натриум.

Експициенси со познат ефект:

Содржи до 9.4 mg/mL натриум.

За целата листа на експициенси, видете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање (инјектирање).

Бистар и безбоен до малку жолт раствор.

pH вредноста е помеѓу 7 и 8, а осмоларноста е помеѓу 300 и 500 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Реверзија на невромускулна блокада предизвикана од рокурониум или векурониум кај возрасни.

Педијатриска популација: кај деца и адолесценти на возраст од 2 до 17 години сугамадекс се препорачува само за рутинска реверзија на блокада индуцирана од рокурониум

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Сугамадекс треба да се администрира само од или под надзор на анестезиолог.

Се препорачува да се користи соодветна техника на невромускулен надзор со цел да се следи закрепнувањето на невромускулната функција (види дел 4.4).

Препорачаната доза на сугамадекс зависи од длабочината на невромускулниот блок што треба да се прекине.

Препорачаната доза не зависи од типот на употребениот анестетик.

Сугамадекс може да се користи за реверзија на различни степени на невромускулна блокада индуцирана од рокурониум или векурониум:

Возрасни



Рутинска реверзија:

Доза од 4 mg/kg сугамадекс се препорачува доколку по блокада предизвикана од рокурониум или векурониум по тетаничка стимулација е постигнато опоравување од најмалку 1-2 РТС (англ. post-tetanic counts, РТС). Просечното време потребно за односот Т4/Т1 да се врати на вредност од 0,9 е околу 3 минути (види дел 5.1).

Доза од 2 mg/kg сугамадекс се препорачува во случај кога дошло до спонтано закрепнување најмалку до ниво при кое повторно се појавил Т2, по блокада индуцирана од рокурониум или векурониум. Просечното време потребно за односот Т4/Т1 да се врати на вредност од 0,9 е околу 2 минути (види дел 5.1).

При употреба на препорачаните дози за рутинска реверзија, средното време потребно за враќање на Т4/Т1 односот на вредност од 0,9 ќе биде малку пократко при невромускулната блокада индуцирана од рокурониум споредено со блокадата индуцирана од векурониум (види дел 5.1).

Итна реверзија на блокада индуцирана од рокурониум:

Во случај кога од клинички причини е неопходно да се изврши итна реверзија по администрацијата на рокурониум, се препорачува доза од 16 mg/kg сугамадекс. Со апликација на сугамадекс во доза од 16 mg/kg три минути по болус на рокурониум бромид во доза од 1,2 mg/kg, очекуваното средно време до враќање на Т4/Т1 односот на вредност од 0,9 е околу 1,5 минути (види дел 5.1).

Нема податоци за да се препорача употребата на сугамадекс за итно реверзија на блокада индуцирана од векурониум.

Повторна администрација на сугамадекс:

Во исклучителни ситуации кога постоперативниот невромускулен блок повторно се јавува (види дел 4.4) по почетна доза на сугамадекс од 2 mg/kg или 4 mg/kg, се препорачува да се повтори дозата од 4 mg/kg сугамадекс. По втората доза на сугамадекс, пациентот мора внимателно да се следи за да се потврди дека дошло до одржливо обновување на невромускулната функција.

Повторна примена на рокурониум или векурониум по сугамадекс:

За информации за временскиот интервал од реверзијата на блокот со сугамадекс до повторната администрација на рокурониум или векурониум, видете во делот 4.4.

Дополнителни информации за посебни популации на пациенти

Нарушена функција на бубрезите:

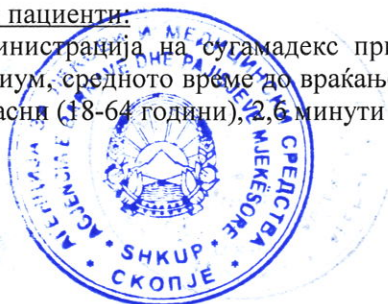
Сугамадекс не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко ренално оштетување (вклучително пациенти на дијализа (клиренс на креатинин < 30 ml/min)) (види дел 4.4).

Нема доволно податоци за безбедност од студиите кај пациенти со тешко ренално оштетување за да се поддржи употребата на сугамадекс кај овие пациенти (видете исто така дел 5.1).

Во случај на благо и умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин ≥ 30 и < 80 ml/min) се препорачува примена на истите дози како и за возрасни пациенти кои немаат нарушена функција на бубрезите.

Постари пациенти:

По администрација на сугамадекс при повторна појава на Т2 по блокада индуцирана од рокурониум, средното време до враќање на односот Т4/Т1 на вредност од 0,9 било 2,2 минути кај возрасни (18-64 години), 2,6 минути кај постари лица (65-74 години) и 3,6 минути кај многу



стари лица (на возраст 75 години и постари). И покрај тоа што кај постарите лица времето за опоравување веројатно ќе биде подолго, за оваа група на пациенти важат истите препораки за дозирање како за возрасни пациенти (види дел 4.4).

Обезни пациенти:

Кај обезни пациенти, вклучително и морбидно обезни пациенти (индекс на телесна маса $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), дозата на сугамадекс треба да се заснова на вистинската телесна тежина. Треба да се следат истите препораки за дозирање како за возрасни пациенти.

Оштетување на функцијата на црниот дроб:

Не се спроведени студии кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб. Потребна е претпазливост кога се размислува за примена на сугамадекс кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб или кога хепаталното оштетување е придружено со коагулопатија (види дел 4.4).

Сугамадекс воглавно се излачува преку бубрезите и не е потребно прилагодување на дозата во случај на благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб.

Педијатриска популација

Деца и адолесценти (2-17 години):

Сугамадекс МСН 100 mg/ml може да се разреда до концентрација од 10 mg/ml за да се зголеми прецизноста на дозирање кај педијатриската популација (види дел 6.6).

Рутинска реверзија:

Се препорачува доза од 4 mg/kg сугамадекс за реверзија на блок индуциран од рокурониум доколку се постигне подобрување од најмалку 1-2 РТС.

За реверзија на блок индуциран од рокурониум при повторна појава на T2 се препорачува доза од 2 mg/kg (види дел 5.1).

Итна реверзија:

Не е испитувана итна реверзија кај деца и адолесценти.

Доносени новородени и доенчиња:

Искусството со употреба на сугамадекс кај доенчиња (на возраст од 30 дена до 2 години) е ограничено, додека употребата на сугамадекс кај доносени новородени (помлади од 30 дена) не е испитана. Заради тоа, во одсуство на достапни податоци, не се препорачува употреба на сугамадекс кај доносени новороденци и доенчиња.

Начин на употреба

Сугамадекс се администрира интравенски, како единечна болус инјекција. Болус инјекцијата мора да се даде брзо, во рок од 10 секунди, во постоечка интравенска линија (види дел 6.6). За време на клиничките испитувања сугамадекс бил администриран само како единечна болус инјекција.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на било кој од експонентите наведени во делот 6.1.



4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Во согласност со вообичаената анестезиолошка пракса по невромускулна блокада, се препорачува пост-оперативно следење на пациентот за можни несакани дејства, вклучително и повторување на невромускулна блокада.

Следење на респираторната функција за време на закрепнувањето:

По реверзија на невромускулната блокада кај пациентот мора да се користи механичка вентилација до соодветно закрепнување на спонтаното дишење. Дури и кога невромускулната функција е целосно обновена по блокадата, постои можност за депресија на респираторната функција предизвикана од други лекови кои се користат пери- и пост-оперативно, така што пациентот сè уште може да има потреба од механичка вентилација.

Ако по екстубација повторно се јави невромускулната блокада, треба да се обезбеди соодветна вентилација.

Повторна појава на невромускулен блок:

Во клиничките испитувања во кои испитаниците примале рокурониум или векурониум, каде што сугамадекс бил администриран во доза соодветна за длабочината на невромускулната блокада, била забележана рекурентност на невромускулната блокада со инциденца од 0,20% врз основа на невромускулниот мониторинг или клиничките докази. Не се препорачува употреба на дози пониски од препорачаните бидејќи тоа може да доведе до зголемен ризик од рецидив на невромускулната блокада по иницијалната реверзија (види делови 4.2 и 4.8).

Ефект врз хемостазата:

Во студија со доброволци, сугамадекс во дози од 4 mg/kg и 16 mg/kg довел до максимално просечно продолжување на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) од 17% и 22%, соодветно и на протромбинско време на меѓународен нормализиран сооднос [PT(INR)] од 11% и 22%, соодветно. Овие ограничени просечни вредности на продолжување на aPTT и PT (INR) биле краткотрајни (≤ 30 минути). Врз основа на клиничката база на податоци (N=3519) и специјална студија спроведена кај 1184 пациенти кои биле подложени на операција за замена на колк заради фрактура на колк/други големи зглобови, сугамадекс администриран во доза од 4 mg/kg сам или во комбинација со антикоагуланси немал клинички значаен ефект врз инциденцата на компликации на крварење пред, за време и по операцијата.

Во ин витро експериментите, била забележана фармакодинамска интеракција (пролонгирање на aPTT и PT) со антагонисти на витамин К, нефракциониран хепарин, хепариноиди со мала молекуларна тежина, ривароксабан и дабигатран. Кај пациенти кои примаат рутинска постоперативна антикоагулантна профилакса, оваа фармакодинамска интеракција не е клинички значајна. Зголемена претпазливост е потребна кога се размислува за употреба на сугамадекс кај пациенти третирани со антикоагуланси за претходно постоечки заболувања или коморбидитети.

Зголемен ризик од крварење не може да се исклучи кај пациенти:

- со наследен недостаток на фактори на коагулација зависни од витамин К;
- со веќе постоечки коагулопатии;
- кои се третирани со деривати на кумарин и имаат INR над 3,5;
- кои се на терапија со антикоагуланси и примаат сугамадекс во доза од 16 mg/kg.



Доколку постои медицински оправдана причина за употреба на сугамадекс кај овие пациенти, анестезиологот треба да одлучи дали користа од третманот го надминува можниот ризик од компликации на крварењето, земајќи го предвид присуството на епизоди на крварење во анамнезата и видот на планираната операција. Доколку сугамадекс се администрира кај овие пациенти, се препорачува следење на хемостазата и параметрите на коагулација.

Временски интервал помеѓу реверзија на блокадата со сугамадекс и ре-администрација на невромускулни блокатори:

Табела 1: Повторна употреба на рокурониум или векурониум по рутинска реверзија (доза од 4 mg/kg сугамадекс)

Минимално време на чекање	Невромускулен блокатор и доза која треба да се аплицира
5 минути	1.2 mg/kg рокурониум
4 часа	0.6 mg/kg r рокурониум или 0.1 mg/kg векурониум

По повторна администрација на рокурониум во доза од 1,2 mg/kg во рок од 30 минути од администрацијата на сугамадекс, почетокот на невромускулниот блок може да е одложен до околу 4 минути, а времетраењето на невромускулниот блок може да се скрати за максимум околу 15 минути.

Врз основа на фармакокинетското моделирање, се смета дека препорачаниот временски интервал по рутинска реверзија на блокадата на сугамадекс и повторна администрација на рокурониум во доза од 0,6 mg/kg или векурониум во доза од 0,1 mg/kg кај пациенти со лесно или умерено ренално оштетувањето треба да е 24 часа. Доколку е неопходен пократок временски интервал, дозата на рокурониум за нов невромускулен блок треба да изнесува 1,2 mg/kg.

Ре-администрација на рокурониум или векурониум по итна реверзија (доза од 16 mg/kg сугамадекс):

Во многу ретките случаи кога ова може да е неопходно, се предлага временскиот јаз да изнесува 24 часа.

Доколку е неопходна невромускулна блокада пред да измине препорачаниот временски интервал, треба да се користи **нестероиден невромускулен блокатор**. Почетокот на дејството на деполаризирачкиот невромускулен блокатор може да биде побавен од очекуваното, бидејќи значителен дел од никотинските рецептори на мускулната страна на невромускулниот спој може сèуште да се врзани за невромускулниот блокатор.

Нарушување на функцијата на бубрезите:

Сугамадекс не се препорачува за употреба кај пациенти со тешко ренално оштетување, вклучително и пациенти на кои им е потребна дијализа (види дел 5.1).

Плитка (лесна) анестезија:

При намерна реверзија на невромускулната блокада за време на анестезијата во клиничките испитувања, повремено биле забележани знаци на плитка анестезија (движење, кашлање, гримаси и движења на вшмукување на ендотрахеалната цевка).

Во случај на реверзија на невромускулната блокада за време на анестезијата, треба да се администрираат дополнителни дози на анестетици и/или опиоиди, според клиничката индикација.



Изразена брадикардија:

Во ретки случаи, забележана е појава на значајна брадикардија во период од неколку минути по администрацијата на сугамадекс за реверзија на невромускулната блокада. Брадикардија повремено може да доведе до срцев застој (види дел 4.8). Пациентите треба внимателно да се следат за хемодинамски промени за време и по реверзијата на невромускулната блокада. Доколку се јави клинички значајна брадикардија, треба да се администрира терапија со антихолинергични лекови како што е атропин.

Оштетување на функцијата на црниот дроб:

Сугамадекс не се метаболизира ниту се излучува преку црниот дроб; заради тоа, не се изведени посебни студии кај пациенти со хепатално оштетување. Посебна претпазливост е потребна кај пациенти со тешко нарушена функција на црниот дроб. Доколку хепаталното оштетување е асоцирано со коагулопатија, видете ги информациите за ефектите врз хемостазата.

Примена во единиците за интензивна нега (ICU):

Сугамадекс не е испитан кај пациенти кои примаат рокурониум или векурониум во единиците за интензивна нега

Реверзија на невромускулен блок предизвикан од лекови различни од рокурониум или векурониум:

Сугамадекс не треба да се користи за реверзија на невромускулен блок предизвикан од нестероидни невромускулни блокатори, како што се сукцинилхолин или бензилизокинолински соединенија.

Сугамадекс не треба да се користи за реверзија на невромускулен блок предизвикан од други стероидни невромускулни блокирачки агенси, освен за рокурониум или векурониум, бидејќи нема податоци за ефикасноста и безбедноста на неговата употреба во такви ситуации. Достапни се само ограничени податоци за реверзија на блокада индуцирана од панкурониум, но се препорачува сугамадекс да не се користи за таа намена.

Одложено закрепнување:

Состојбите поврзани со забавен проток на крв, како што се кардиоваскуларните заболувања, напредната возраст (видете дел 4.2 за времето до закрепнување кај постарите лица) или едематозните состојби (на пр. тешко хепатално оштетување) може да се поврзани со продолжено време на закрепнување од блокадата.

Реакции на преосетливост на лекот:

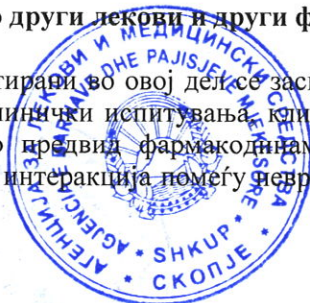
Лекарите мора да бидат подготвени за можни реакции на преосетливост на лекот (вклучително анафилактички реакции) и да превземат соодветни мерки на претпазливост (види дел 4.8).

Натриум:

Овој лек содржи до 9,7 mg натриум на mL, што според препораките на СЗО соодветствува на 0,5% од максималниот дневен внес од 2 g натриум за возрасни лица.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Податоците презентирани во овој дел се засноваат на врзачкиот афинитет на сугамадекс за други лекови, не-клинички испитувања, клинички испитувања и симулации со користење на модели, земајќи го предвид фармакодинамскиот ефект на невромускулните блокатори и фармакокинетската интеракција помеѓу невромускулните блокатори и сугамадекс. Врз основа



на овие податоци, не се очекуваат клинички значајни фармакодинамски интеракции со други лекови, со исклучок на:

- за торемифен и фусидинска киселина, не може да се исклучат интеракции заради истиснување од врската со лекот (но, не се очекуваат клинички значајни интеракции поради врзување на други лекови).
- за хормонските контрацептиви, не може да се исклучи клинички значајна интеракција поради врзување на други лекови (но, не се очекуваат интеракции поради истиснување од врската со лекот).

Интеракции кои можат да влијаат на ефективноста на сугамадекс (интеракции заради истиснување на лекот):

Постои теоретска можност при администрација на одредени лекови по сугамадекс, да го истиснат рокурониумот или векурониумот од врзното место за сугамадекс. Како резултат на ова може да се јави повторување на невромускулната блокада. Во таква ситуација, на пациентот мора да се примени механичка вентилација. Лекот што предизвикал поместување, доколку се администрира со инфузија, мора да се прекине. Во ситуации кога може да се очекуваат потенцијални интеракции со истиснување на лекот, по парентерална администрација на друг лек, во период од 7,5 часа по администрацијата на сугамадекс, пациентите треба внимателно да се следат (до приближно 15 минути) за да се забележат можните знаци на рекурентност на невромускулната блокада.

Торемифен:

Торемифен, кој има релативно висок врзувачки афинитет за сугамадекс и може да постигне релативно високи концентрации во плазмата, може делумно да ги помести векурониум или рокурониум од комплексот со сугамадекс. Кај пациентите кои примиле торемифен на денот на операцијата лекарите мора да се свесни дека враќањето на T4/T1 односот до вредност од 0,9 може да е одложено.

Интравенска администрација на фусидинска киселина:

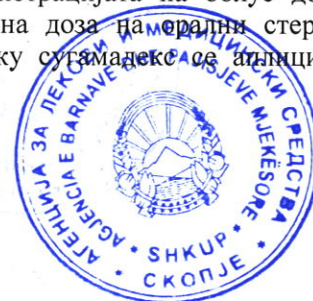
Употребата на фусидинска киселина во периодот пред операцијата може да резултира со одредено одложување на враќањето на T4/T1 односот до вредност од 0,9. Во постоперативната фаза не се очекува рекурентност на невромускулниот блок, бидејќи инфузијата со фусидинска киселина се аплицира во текот на неколку часа, а нивоата во крвта се кумулативни во текот на 2-3 дена. За повторна администрација на сугамадекс, видете го делот 4.2.

Интеракции кои можат да влијаат на ефикасноста на други лекови (интеракции поради врзување на други лекови):

При употреба на сугамадекс, може да се намали ефикасноста на некои лекови поради намалување на концентрацијата (на слободен лек) во плазмата. Во таква ситуација, на клиничарот му се советува, во зависност од случајот, да размисли за повторна употреба на истиот лек, употреба на друг, терапевтски еквивалентен лек (по можност од друга хемиска група) и/или да воведи нефармаколошки мерки.

Хормонални контрацептиви:

Се предвидувало дека интеракцијата помеѓу сугамадекс во доза од 4 mg/kg и прогестаген ќе резултира со намалување на изложеноста на прогестаген (34% од AUC) слично со намалувањето при апликација на дневната доза на орален контрацептив со закаснување од 12 часа, што може да ја намали ефикасноста на контрацептивот. Се очекува ефектот врз естрогените да е помал. Заради тоа, се смета дека администрацијата на болус доза од сугамадекс има еднаков ефект како една пропуштена дневна доза на орални стероидни контрацептиви (комбинирани или само прогестаген). Доколку сугамадекс се аплицира во



истиот ден со оралниот контрацеп следете ги советите во упатството за оралната контрацепција во случај да се пропушти дневната доза.

Доколку пациентот употребува не-орални хормонални контрацептиви, во текот на следните 7 дена мора да користи дополнителен нехормонален контрацептивен метод и да ги следи советите во упатствата за лековите за избраниот метод на контрацепција.

Интеракции поради долгорочни ефекти на рокурониум или векурониум:

При примена на лекови кои ја потенцираат невромускулната блокада во постоперативниот период, посебно внимание треба да се обрати на ризикот од рекурентност на невромускулната блокада.

Ве молиме прочитајте го Упатството за пациентот за рокурониум или векурониум, во кое се наведени лековите кои ја потенцираат невромускулната блокада. Во случај на повторување на невромускулната блокада, може да е потребно да се примени механичка вентилација на пациентот и да се повтори администрацијата на сугамадекс (види дел 4.2).

Влијание врз резултатите од лабораториските тестови:

Сугамадекс воглавно не влијае врз резултатите од лабораториските анализи, со можен исклучок на тестот за одредување на серумските нивоа на прогестерон. Ефектот на оваа интерференција бил забележан при плазматска концентрација на сугамадекс од 100 microgram/mL (максимална концентрација во плазмата по болус инјекција на доза од 8 mg/kg).

Во студија со доброволци, сугамадекс во дози од 4 mg/kg и 16 mg/kg довел до максимално просечно продолжување на активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) од 17% и 22%, соодветно и на протромбинско време на меѓународен нормализиран сооднос [PT(INR)] од 11% и 22%, соодветно. Овие ограничени средни вредности на продолжување на aPTT и PT (INR) биле краткотрајни (≤ 30 минути).

Во *ин vitro* студиите, била забележана фармакодинамска интеракција (пролонгирање на aPTT и PT) со антагонисти на витамин К, нефракциониран хепарин, хепариноиди со мала молекуларна тежина, ривароксабан и дабигатран (види дел 4.4).

Педијатриска популација

Не се спроведени официјални студии за интеракција. Интеракциите наведени погоре за возрасни пациенти и предупредувањата наведени во делот 4.4 мора да се земат во предвид и кај педијатриската популација.

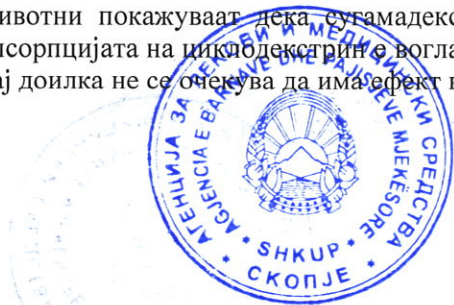
4.6 Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Нема достапни клинички податоци за бремени жени кои биле изложени на сугамадекс. Студиите на животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембриофетален развој, породување или постнаталниот развој. При апликација на сугамадекс кај бремени жени потребна е зголемена претпазливост.

Доење

Не е познато дали сугамадекс се излачува во мајчиното млеко кај луѓе. Студиите изведени на животни покажуваат дека сугамадекс се излачува во млекото. По орална администрација апсорпцијата на циклодестрин е воглавно ниска, така што администрацијата на единечна доза кај доилка не се очекува да има ефект врз доенчето.



Неопходно е да се донесе одлука дали да се прекине доењето или привремено/трајно да се прекине терапијата со сугамадекс, земајќи ги во предвид придобивките од доењето за детето наспроти придобивките од третманот за мајката.

Фертилитет

Не се испитани ефектите на сугамадекс врз плодноста кај луѓе. Студиите за плодност изведени кај животни не укажуваат на штетни ефекти.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не е познато влијанието на Сугамадекс МСН врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Збирен приказ на безбедносниот профил

Кај хируршки пациенти, сугамадекс се администрира истовремено со невромускулни блокатори и анестетици. Заради тоа, тешко е да се проценат причините за несаканите настани. Најчесто пријавени несакани ефекти кај хируршки пациенти биле кашлица, компликации на респираторниот тракт од анестезијата, анестезиолошки компликации, процедурална хипотензија и процедурална компликација (чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)).

Табела 2: Табеларен приказ на несаканите ефекти

Безбедноста од употреба на сугамадекс била евалуирана кај 3519 поединечни испитаници преку збирната база на податоци за безбедност на администрација од фазите I-III. Во плацебо-контролираните испитувања во кои испитаниците примиле анестезија и/или невромускулни блокатори (1078 испитаници примиле сугамадекс наспроти 544 кои примале плацебо) биле пријавени следните несакани ефекти:

[многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1.000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10.000$ и $< 1/1.000$) многу ретко ($< 1/10.000$)]

Класа на органи и системи	Несакано дејство	Фреквенција
Нарушувања во имунолошкиот систем	Реакции на преосетливост на лекот (видете дел 4.4)	повремено
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	често
Повреди, труења и процедурални компликации	Компликација на дишните патишта предизвикана од анестезијата Компликација на анестезија (види дел 4.4) Процедурална хипотензија Процедурална компликација	често

Опис на избраните несакани ефекти

Реакции на преосетливост на лекот:

Реакции на преосетливост, вклучително и анафилакса, се јавиле кај неколку пациенти и доброволци (за податоци за доброволци, видете „Податоци за здрави доброволци“ подолу). Во



клиничките испитувања кај хируршки пациенти, овие реакции биле регистрирани повремено, а фреквенцијата е непозната по пуштањето на лекот во промет.

Овие реакции варирале од изолирани кожни реакции до сериозни системски реакции (т.е. анафилакса, анафилактичен шок) и се јавиле кај пациенти кои претходно не примале сугамадекс. Симптомите поврзани со овие реакции може да вклучуваат: црвенило, уртикарија, еритематозен осип, (тешка) хипотензија, тахикардија, оток на јазикот, оток на фарингсот, бронхоспазам и белодробни опструктивни настани. Тешките реакции на преосетливост може да имаат фатален исход.

Компликација на дишните патишта предизвикана од анестезија:

Компликациите на дишните патишта на анестезијата вклучуваат висок отпор на ендотрахеалната цевка, кашлање, благ отпор, реакција на зголемена надразливост за време на операција, кашлање за време на анестетичката процедура или за време на операцијата или спонтано дишење на пациентот поврзано со анестетичката процедура.

Анестезиолошки компликации:

Компликациите на анестезија, кои укажуваат на враќање на невромускулната функција, вклучуваат движење на екстремитетите или телото или кашлање за време на анестетичката процедура или самата операција, гримаси или движења на вшмукување на ендотрахеалната цевка. Видете дел 4.4, лесна анестезија.

Процедурална компликации:

Процедуралните компликации вклучуваат кашлање, тахикардија, брадикардија, движење и темпо и забрзана срцева работа.

Значајна брадикардија:

По пуштање на лекот во промет пријавени се изолирани случаи на значителна брадикардија и брадикардија со срцев застој во рок од неколку минути по администрацијата на сугамадекс (види дел 4.4).

Рекурентност на невромускулниот блок:

Во клиничките испитувања со испитаници третирани со рокурониум или векурониум, каде што сугамадекс бил администриран во дозата пропишана за длабочината на невромускулната блокада (N=2022), било забележано повторување на невромускулната блокада со инциденца од 0,20% според невромускулниот мониторинг или клиничките докази (види дел 4.4).

Податоци од здрави доброволци:

Во рандомизирана, двојно слепа студија била испитана инциденцата на реакции на преосетливост на лекот кај здрави доброволци кои примиле до 3 дози плацебо (N=76), сугамадекс во доза од 4 mg/kg (N=151) или сугамадекс на доза од 16 mg/kg (N=148). Извештаите за суспектна хиперсензитивност биле оценети од заслепена комисија. Инциденцата на проценетата хиперсензитивност била 1,3% во плацебо групата, 6,6% во групата која примала 4 mg/kg сугамадекс и 9,5% во групата која примала сугамадекс во доза од 16 mg/kg. По апликација на плацебо или сугамадекс во доза од 4 mg/kg немало пријави за анафилакса. Бил евидентиран е само еден случај на проценета анафилакса по првата доза на сугамадекс од 16 mg/kg (инциденца 0,7%). Немало докази дека фреквенцијата или сериозноста на хиперсензитивноста се зголемува со повторното дозирање на сугамадекс.

Во претходната студија на слична организација, биле забележани три проценети случаи на анафилакса, сите три по администрација на сугамадекс во доза од 16 mg/kg (инциденца 2,0%). Во збирната база на податоци од фаза 1, несаканите реакции кои се сметаат за чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) или многу чести ($\geq 1/10$) и кои почесто се јавиле кај испитаниците третирани со



сугамадекс споредено со плацебо вклучуваат дисгеузија (10,1%), главоболка (6,7%), гадење (5,6%), уртикарија (1,7%), чешање (1,7%), вртоглавица (1,6%), повраќање (1,2%) и абдоминална болка (1,0%).

Дополнителни информации за посебни популации

Белодробни пациенти:

Во пост-маркетиншките податоци и во едно одделно клиничко испитување кај пациенти со веќе постоечки белодробни компликации, несакано дејство поврзано со лекот бил пријавен бронхоспазам. Како и кај сите пациенти со историја на белодробни компликации, лекарот мора да ја има во предвид можната појава на бронхоспазам.

Педијатриска популација

Во студиите спроведени кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до 17 години, безбедносниот профил на сугамадекс (до 4 mg/kg) воглавно бил сличен на оној забележан кај возрасните.

Морбидно обезни пациенти

Во одделно клиничко испитување кај морбидно обезни пациенти, безбедносниот профил на сугамадекс воглавно бил сличен на профилот кај возрасни пациенти во збирните испитувања од фаза 1 до 3 (види Табела 2).

Пациенти со тешка системска болест

Во студија спроведена кај пациенти кои, според класификацијата на Американското здружение на анестезиолози (ASA), биле оценети како пациенти со ASA Степен 3 или 4 (пациенти со тешка системска болест или пациенти со тешка системска болест која постојано го загрозува животот на пациентот), профилот на несакани настани кај пациентите со ASA Степен 3 или 4 бил воглавно сличен на оној кај возрасни пациенти во збирните испитувања од фаза 1 до 3 (види Табела 2). Видете дел 5.1.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Во клиничките испитувања, бил пријавен еден случај на случајно предозирање, со сугамадекс во доза од 40 mg/kg, без значителни несакани ефекти. Во испитување на толеранцијата кај луѓе, сугамадекс бил администриран во дози до 96 mg/kg. Не биле пријавени дозно асоцирани несакани дејства или сериозни несакани ефекти. Сугамадекс може да се отстрани со хемодијализа со високопроточна но не и со нископроточна мембрана. Врз основа на наодите од клиничките испитувања, концентрациите на сугамадекс во плазмата се намалуваат до 70% по дијализа со траење од 3 до 6 часа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ



5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: сите други терапевтски препарати, антидоти,
АТС код: V03AB35

Механизам на дејство:

Сугамадекс е модифициран гама циклодекстрин, кој селективно се врзува за мускулните релаксанти. Во плазмата формира комплекс со невромускулниот блокатор рокурониум или векурониум и на тој начин ја намалува количината на слободен невромускулен блокатор кој може да се врзе за никотинските рецептори на невромускулната синапса. Ова резултира со реверзија (пресврт) на невромускулната блокада индуцирана од рокурониум или векурониум.

Фармакодинамски ефекти:

Во студиите за одговор на дозата, сугамадекс бил администриран во опсег на дози од 0,5 mg/kg до 16 mg/kg по блокада индуцирана од рокурониум (во форма на рокурониум бромид во доза од 0,6, 0,9, 1,0 и 1,2 mg/kg, со или без администрација на доза на одржување) односно блокада индуцирана од векурониум (во форма на векурониум бромид, во доза од 0,1 mg/kg, со или без администрација на доза на одржување) во различни временски точки/длабочини на блокада. Во овие испитувања, била забележана јасна корелација помеѓу големината на дозата и терапевтскиот одговор.

Клиничка ефикасност и безбедност:

Сугамадекс може да се администрира во неколку временски точки по администрација на рокурониум бромид или векурониум бромид:

Рутинска реверзија - длабока невромускулна блокада:

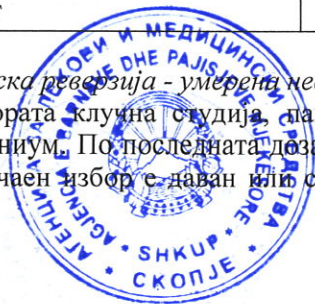
Во главното испитување, пациентите биле рандомизирани да примаат рокурониум или векурониум. По последната доза на рокурониум или векурониум, при РТС од 1-2, по случаен избор е даван или сугамадекс во доза од 4 mg/kg или неостигмин во доза од 70 µg/kg. Времето од почетокот на администрацијата на сугамадекс или неостигмин до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9 било како што следува:

Табела 3: Време (во минути) од администрацијата на сугамадекс или неостигмин при длабока невромускулна блокада (РТС 1-2) индуцирана од рокурониум или векурониум до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9

Невромускулен блокатор	Режим на терапија	
	Сугамадекс (4 mg/kg)	Неостигмин (70 µg/kg)
Рокорониум		
N	37	37
Медијана (минути)	2,7	49,0
Опсег	1,2-16,1	13,3-145,7
Векурониум		
N	47	36
Медијана (минути)	3,3	49,9
Опсег	1,4-68,4	46,0-312,7

Рутинска реверзија - умерена невромускулна блокада:

Во втората клучна студија, пациентите биле рандомизирани да примаат рокурониум или векурониум. По последната доза на рокурониум или векурониум, при повторна појава на T2, по случаен избор е даван или сугамадекс во доза од 2 mg/kg или неостигмин во доза од 50



µg/kg. Време од започнување на сугамадекс или неостигмин до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9 било како што следува:

Табела 4: Време (во минути) од администрацијата на сугамадекс или неостигмин при повторна појава на T2 по примена на рокурониум или векурониум до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9

Невромускулен блокатор	Режим на терапија	
	Сугамадекс (2 mg/kg)	Неостигмин (50 µg/kg)
Рокорониум		
N	48	48
Медијана (минути)	1,4	17,6
Опсег	0,9-5,4	3,7-106,9
Векурониум		
N	48	45
Медијана (минути)	2,1	18,9
Опсег	1,2-64,2	2,9-76,2

Реверзијата на невромускулната блокада индуцирана од рокурониум од страна на сугамадекс била споредена со реверзијата цис-атракуриум индуцираната невромускулната блокада од цис-атракуриум со помош на неостигмин. Спри повторна појава на T2 бил аплициран сугамадекс во доза од 2 mg/kg или неостигмин во доза од 50 mcg/kg.

Сугамадекс довел до побрза реверзија на невромускулната блокада индуцирана од рокурониум споредено со неостигмин во невромускулната блокада индуцирана од цис-атракуриум:

Табела 5: Време (во минути) од администрацијата на сугамадекс или неостигмин при повторна појава на T2 по примена на рокурониум или цис-атракуриум до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9

Невромускулен блокатор	Режим на терапија	
	Рокурониум и сугамадекс (2 mg/kg)	Цис-атракуриум и неостигмин (50 mcg/kg)
N	34	39
Медијана (минути)	1,9	7,2
Опсег	0,7-6,4	4,2-28,2

За итна реверзија:

Времето до закрепнување од невромускулна блокада предизвикана од сукцинилхолин (1 mg/kg) било споредено со времето до закрепнување од невромускулната блокада предизвикана од рокурониум (1,2 mg/kg) по администрација на сугамадекс (16 mg/kg, 3 минути подоцна).

Табела 6: Време (во минути) од администрација на рокурониум и сугамадекс или сукцинилхолин до враќање на односот T1 10%

Невромускулен блокатор	Режим на терапија	
	Рокурониум и сугамадекс (16 mg/kg)	Сукцинилхолин (1 mg/kg)
N	55	55
Медијана (минути)	4,2	7,1
Опсег	3,5-7,7	3,7-10,5



Во збирната анализа, биле пријавени следните времиња на закрепнување со примена на сугамадекс 16 mg/kg по блокада индуцирана од рокурониум бромид во доза од 1,2 mg/kg:

Табела 7: Време (во минути) од администрацијата на сугамадекс по рокурониум до враќање на односот T4/T1 на вредност од 0,9, 0.8 или 0.7

	Враќање на T4/T1 на 0,9	Враќање на T4/T1 на 0,8	Враќање на T4/T1 на 0,7
N	65	65	65
Медијана (минути)	1,5	1,3	1,1
Опсег	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Нарушување на функцијата на бубрезите:

Во две отворени испитувања, биле споредени ефикасноста и безбедноста од администрацијата на сугамадекс кај хируршки пациенти со тешко оштетување на реналната функција и оние без такво оштетување. Во едната студија сугамадекс бил администриран по блокада индуцирана од рокурониум при РТС 1-2 (4 mg/kg; N=68), а во втората по повторна појава на T2 (2 mg/kg; N=30). Кај пациенти со сериозно оштетување на реналната функција закрепнувањето од блокадата траело малку подолго споредено со пациентите без нарушена функција на бубрезите.

Во овие испитувања не била пријавена резидуална невромускулна блокада ниту враќање на невромускулната блокада кај пациентите со тешко оштетување на реналната функција.

Морбидно обезни пациенти:

Во една студија кај 188 пациенти со дијагностицирана морбидна дебелина, било испитувано времето до закрепнување од умерена или длабока невромускулна блокада предизвикана од рокурониум или векурониум. Во зависност од степенот на блокада пациентите примиле сугамадекс во доза од 2 mg/kg или 4 mg/kg, дозирано според вистинска или идеална телесна тежина, по случаен, двојно слеп начин. Врз основа на податоците здружени според длабочината на невромускулната блокада и употребениот невромускулен блокатор, просечното време потребно за закрепнување до однос на одговорот на низа од 4 стимулации (англ. *train-of-four-TOF*) $\geq 0,9$ било статистички значајно пократко ($p < 0,0001$) кај пациенти кои ја примиле дозата според вистинската телесна тежина (1,8 минути) споредено со пациентите кои примиле доза според идеална телесна тежина (3,3 минути).

Педијатриска популација:

Во едно испитување кај 288 пациенти на возраст од 2 до < 17 години, била испитана безбедноста и ефикасноста на сугамадекс во споредба со неостигмин како лек за реверзија на невромускулната блокада предизвикана од рокурониум или векурониум. Закрепнувањето од умерена блокада до однос на одговор на низа од 4 стимулација (TOF) $\geq 0,9$ било значајно побрзо во групата која примила сугамадекс во доза од 2 mg/kg споредено со групата која примила неостигмин (геометриска средина: 1,6 минути со сугамадекс 2 mg/kg и 7,5 минути со неостигмин; однос на геометриските средини: 0,22; 95% CI (0,16, 0,32), ($p < 0,0001$)). Слично на резултатите забележани кај возрасните, со примена на сугамадекс во доза од 4 mg/kg, било постигнато закрепнување од длабок блок со геометриска средина од 2,0 минути. Овие ефекти биле конзистентни кај сите испитани возрасни групи (2 до < 6 години; 6 до < 12 години; 12 до < 17 години) за рокурониум и за векурониум. Видете дел 4.2.

Пациенти со тешки системски заболувања:



Во студија спроведена кај 331 пациент со ASA Степен 3 или 4 била испитана инциденцата на аритмии кои се јавуваат за време на терапијата (синус брадикардија, синусна тахикардија или други срцеви аритмии) по администрација на сугамадекс.

Инциденцата на аритмии кои се јавуваат за време на терапијата кај пациенти кои примале сугамадекс (2 mg/kg, 4 mg/kg или 16 mg/kg) воглавно била слична на инциденцата по администрација на неостигмин (50 µg/kg до максимална доза од 5 mg) + гликопиролат (10 µg/kg до максимална доза од 1 mg). Профилот на несакани дејства кај пациенти со ASA Степен 3 или 4 бил воглавно сличен на оној кај возрасни пациенти во збирните испитувања од фаза 1 до 3, и заради тоа нема потреба од прилагодување на дозата. Видете дел 4.8.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетските параметри на сугамадекс биле пресметани од вкупниот збир на концентрации на слободен сугамадекс и сугамадекс врзан во комплекси. Фармакокинетските параметри, како што се клиренсот и волуменот на дистрибуција кај субјектите под анестезија, се сметаат за исти и за слободниот и за сугамадекс врзан во комплекс.

Дистрибуција:

Забележаниот волумен на дистрибуција на сугамадекс при состојба на динамичка рамнотежа е околу 11 до 14 литри кај возрасни пациенти со нормална ренална функција (врз основа на конвенционална, некомпарталментална фармакокинетска анализа). Како што е утврдено *in vitro* во примероци од плазма и од цела крв од мажи, ниту слободниот сугамадекс ниту комплексот на сугамадекс и рокурониум не се врзуваат за плазматските протеини и за еритроцитите. Сугамадекс има линеарна кинетика при опсег на дози од 1 до 16 mg/kg кога се администрира како интравенски болус.

Метаболизам:

Во претклиничките и клиничките испитувања не биле забележани метаболити на сугамадекс. Утврдено е дека излучувањето на лекот преку бубрезите во непроменета форма е единствен начин на елиминација.

Елиминација:

Кај возрасни анестезирани пациенти со нормална ренална функција, полуживотот на елиминација ($t_{1/2}$) на сугамадекс е околу 2 часа, а проценетиот плазматски клиренс е приближно 88 ml/мин. Испитувањето на масениот биланс покажало дека > 90% од дозата се излучува во период од 24 часа. 96% од дозата била излучена во урината, при што процентот на непроменет сугамадекс бил најмалку 95%. Помалку од 0,02% од дозата се излучува преку фецесот или или со експириум. Администрацијата на сугамадекс кај здрави доброволци резултирала со зголемена ренална елиминација на рокурониум во комплекс.

Посебни популации на пациенти:

Оштетување на функцијата на бубрезите и возраст:

Во една фармакокинетска студија во која биле споредени пациенти со тешко ренално оштетување со пациенти со нормална ренална функција, во првиот час по дозирањето плазматските нивоа на сугамадекс биле слични, а потоа концентрациите на сугамадекс побрзо се намалувале во контролната група. Вкупната изложеност на сугамадекс била пролонгирана, што резултирало со 17 пати повисока изложеност кај пациентите со тешко ренално оштетување. Ниските концентрации на сугамадекс се детектибилни најмалку 48 часа по дозирањето кај пациенти со тешко ренално оштетување.

Во друга студија во која биле споредени субјекти со умерено или тешко функционално оштетување на бубрезите со субјекти со нормална ренална функција, клиренсот на сугамадекс



прогресивно се намалувал и $t_{1/2}$ прогресивно се продолжило со намалување на функцијата на бубрезите. Изложеноста на лекот била 2 пати повисока кај субјектите со умерено оштетување на реналната функција, или 5 пати повисока кај оние со тешко ренално оштетување. Концентрациите на сугамадекс биле недетектибилни 7 дена по дозирањето кај субјектите со тешка ренална инсуфициенција.

Табела 8 Збирен приказ на фармакокинетските параметри на сугамадекс, стратифицирани според возраста и реналната функција

Избрани карактеристики на пациентот				Предвидена средна вредност на фармакокинетските параметри (CV*%)		
Демографски податоци Возраст Телесна тежина	Функција на бубрезите Клиренс на креатинин (ml/min)			Клиренс (ml/min)	Волумен на дистрибуција во состојба на динамичка рамнотежа (L)	Полуживот на елиминација (h)
Возрасни	Нормална		100	84 (24)	13	2 (22)
40 год 75 kg	Нарушена	Слабо	50	47 (25)	14	4 (22)
		Умерено	30	28 (24)	14	7 (23)
		Тешко	10	8 (25)	15	24 (25)
Постари	Нормална		80	70 (24)	13	3 (21)
75 год 75 kg	Нарушена	Слабо	50	46 (25)	14	4 (23)
		Умерено	30	28 (25)	14	7 (23)
		Тешко	10	8 (25)	15	24 (24)
Адолесценти	Нормална		95	72 (25)	10	2 (21)
15 год 56 kg	Нарушена	Слабо	48	40 (24)	11	4 (23)
		Умерено	29	24 (24)	11	6 (24)
		Тешко	10	7 (25)	11	22 (25)
Средна детска детство	Нормална		60	40 (24)	5	2 (22)
9 год 29 kg	Нарушена	Слабо	30	21 (24)	6	4 (22)
		Умерено	18	12 (25)	6	7 (24)
		Тешко	6	3 (26)	6	25 (25)
Рана детска возраст	Нормална		39	24 (25)	3	2 (22)
4 год 16 kg	Нарушена	Слабо	19	11 (25)	3	4 (23)
		Умерено	12	6 (25)	3	7 (24)
		Тешко	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV=коэффициент на варијација

Пол:

Не биле забележани разлики меѓу половите.

Расна припадност:



Во една студија спроведена кај здрави јапонски и испитаинци од белата раса, не биле забележани клинички значајни разлики во фармакокинетските параметри. Ограничените податоци не укажуваат на разлики во фармакокинетските параметри кај црнци или Афроамериканци.

Телесна тежина:

Фармакокинетската анализа на популацијата извршена кај возрасни и постари пациенти не покажала клинички сигнификантна поврзаност на клиренсот и волуменот на дистрибуција со телесната тежина.

Прекумерена телесна тежина:

Во едно клиничко испитување кај морбидно обезни пациенти, пациентите примиле доза од 2 mg/kg или 4 mg/kg сугамадекс според вистинската (n=76) или идеалната телесна тежина (n=74). По апликацијата, изложеноста на сугамадекс се зголемила линеарно и дозно-зависно во согласност со вистинската или идеалната телесна тежина. Не биле забележани клинички значајни разлики во фармакокинетските параметри помеѓу морбидно обезните пациенти и општата популација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не укажуваат дека нема на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност и репродуктивна токсичност, локална толеранција или компатибилност со крвта.

Сугамадекс брзо се елиминира кај експерименталните животни, иако во коските и забите на млади стаорци е забележан резидуален сугамадекс. Претклиничките студии кај млади возрасни и зрели стаорци покажале дека сугамадекс нема негативни ефекти врз бојата на забите или квалитетот, структурата или метаболизмот на коските. Сугамадекс нема ефект врз заздравувањето на фрактурите и ремоделирањето на коските.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

3,7% хлороводородна киселина (за прилагодување на рН) и/или
Натриум хидроксид (за прилагодување на рН)
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен со оние споменати во делот 6.6.

Пријавена е физичка некомпатибилност со верапамил, ондансетрон и ранитидин.

6.3 Рок на траење

2 години.

По првото отворање и разредување, хемиската и физичката стабилност на лекот во употреба е докажана за период од 48 часа на температура од 2°C до 25°C. Од микробиолошка гледна точка, разредениот лек треба веднаш да се употреби. Доколку не се употреби веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот и по правило не треба да е



подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C, освен ако разредувањето не е извршено во контролирани и потврдени асептични услови.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни температурни услови за чување на лекот.

Чувајте ја вијалата во надворешното картонско пакување за да се заштити од светлина.

За условите за складирање по разредување на медицинскиот производ, видете во дел 6.3..

6.5 Природа и содржина на пакувањето

2 mL раствор во стаклена вијала (стакло тип I) затворена со хлоробутилски гумен затворач и алуминиумско “flip-off” капаче со зелен пластичен диск.

Пакување: 10 вијали од 2 mL раствор за инјектирање.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Сугамадекс МСН може да се инјектира во интравенска линија на инфузија со следните интравенски раствори: раствор на натриум хлорид 9 mg/mL (0,9%), раствор на гликоза 50 mg/mL (5%), раствор на натриум хлорид 4,5 mg/mL (0,45%) и гликоза 25 mg/mL (2,5%), Рингеров раствор со лактат, Рингеров раствор и раствор на гликоза 50 mg/mL (5%) во раствор на натриум хлорид од 9 mg/mL (0,9%).

Помеѓу администрацијата на Сугамадекс МСН и други лекови, линијата за инфузија треба правилно да се исплакне (на пр. со 0,9% раствор на натриум хлорид).

Употреба кај педијатриската популација

За употреба кај педијатриски пациенти, Сугамадекс МСН може да се разреди со раствор на натриум хлорид 9 mg/mL (0,9%) до концентрација од 10 mg/mL (види дел 6.3).

Неупотребената количина од лекот или отпадниот материјал треба да се отстранат во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПхармаС Лекови дооел Скопје
Ул. Борка Талевски бр. 42/2 кат 3 стан 6
1000 Скопје
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

