

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Súgammadex hameln 100 mg/ml stungulyf, lausn

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

1 ml inniheldur súgammadexnatríum sem jafngildir 100 mg af súgammadexi.  
Hvert hettuglas af 2 ml lausn inniheldur súgammadexnatríum sem jafngildir 200 mg af súgammadexi.  
Hvert hettuglas af 5 ml lausn inniheldur súgammadexnatríum sem jafngildir 500 mg af súgammadexi.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Inniheldur allt að 9,7 mg/ml af natríum (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus til örllítið brúnleit lausn, nánast laus við sýnilegar agnir.  
Sýrustigið er á bilinu 7 og 8 og ósmólalstyrkur er á bilinu 300 til 500 mOsm/kg.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum rókúróníums eða vekúróníums hjá fullorðnum.

Börn: Einungis er mælt með súgammadexi þegar blokkun með rókúróníum er upphafin á vanalegan hátt hjá börnum og unglingum 2 til 17 ára.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Súgammadex skal einungis gefa af svæfingalækni eða undir eftirliti hans.  
Mælt er með að beita viðeigandi tækni til eftirlits með taugum og vöðvum til að fylgjast með því þegar taugavöðvablokkuninni er aflétt (sjá kafla 4.4).  
Ráðlagður skammtur af súgammadexi fer eftir því hve mikil sú taugavöðvablokkun er sem upphefja á.  
Ráðlagður skammtur fer ekki eftir svæfingaráætluninni.  
Nota má súgammadex til að upphefja áhrif taugavöðvablokkunar af völdum rókúróníums og vekúróníums á mismunandi stigum.

##### *Fullorðnir*

##### Blokkun upphafin á vanalegan hátt:

Skammtur sem nemur 4 mg/kg af súgammadexi er ráðlagður ef aflétting blokkunar er komin í a.m.k. 1 – 2 talningar eftir stjarfa (PTC, post-tetanic counts) eftir blokkun af völdum rókúróníums eða vekúróníums. Miðgildistími fram að því að  $T_4/T_1$  hlutfallið er aftur komið í 0,9 er um 3 mínútur (sjá kafla 5.1).

Skammtur sem nemur 2 mg/kg af súgammadexi er ráðlagður, ef svo mikil aflétting blokkunar hafi orðið af sjálfu sér að a.m.k. T<sub>2</sub> hafi komið fram aftur eftir blokkun af völdum rókúróníums eða vekúróníums. Miðgildistími fram að því að T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið er aftur komið í 0,9 er um 2 mínútur (sjá kafla 5.1).

Ef ráðlagðir skammtar til að upphæfja blokkun á vanalegan hátt eru notaðir verður miðgildistími taugavöðvablokkunar með rókúróníum fram að því að T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið er aftur komið í 0,9 örlítið styttri en miðgildistími með vekúróníum (sjá kafla 5.1).

#### Blokkun vegna rókúróníums upphafin tafarlaust:

Ef klínísk þörf er fyrir að upphæfja blokkun tafarlaust eftir að rókúróníum hefur verið gefið er 16 mg/kg skammtur af súgammadex ráðlagður. Þegar 16 mg/kg af súgammadexi eru gefin 3 mínútum eftir hleðsluskammt (bolus) sem nemur 1,2 mg/kg af rókúróníum brómíði, má búast við því að miðgildistími fram að því að T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið sé aftur komið í 0,9 sé um 1,5 mínútur (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar þar sem mælt er með notkun súgammadex til að upphæfja tafarlaust blokkun með vekúróníum.

#### Súgammadex gefið aftur:

Í þeim undantekningartilvikum þegar taugavöðvablokkun kemur fram að nýju eftir skurðaðgerð (sjá kafla 4.4) eftir upphafsskammt sem nemur 2 mg/kg eða 4 mg/kg af súgammadexi er mælt með endurteknum skammti af súgammadexi sem nemur 4 mg/kg. Eftir annan skammt af súgammadexi á að fylgjast náið með sjúklingnum til að greina með vissu hvort virkni tauga og vöðva sé viðvarandi.

#### Endurtekin gjöf rókúróníums eða vekúróníums eftir gjöf súgammadex:

Varðandi biðtíma þar til gefa má aftur rókúróníum eða vekúróníum eftir að blokkun hefur verið upphafin með súgammadexi, sjá kafla 4.4.

#### *Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa*

#### Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er mælt með notkun súgammadex hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (að meðtöldum sjúklingum sem þurfa skilun (CrCl < 30 ml/mín.)) (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi veita ekki upplýsingar um öryggi sem nægja til að styðja notkun súgammadex hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 5.1).

Væg og miðlungi skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 og < 80 ml/mín.): Sömu skammtaráðleggingar og fyrir fullorðna sem ekki eru með skerta nýrnastarfsemi.

#### Aldraðir sjúklingar:

Eftir gjöf súgammadex þegar T<sub>2</sub> er komið fram aftur eftir blokkun með rókúróníum var miðgildistími fram að því að T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið var aftur komið í 0,9 hjá fullorðnum (18 – 64 ára) 2,2 mínútur, hjá öldruðum (65 – 74 ára) var hann 2,6 mínútur og hjá mjög öldruðum (75 ára og eldri) var hann 3,6 mínútur. Jafnvel þótt tilhneiging sé til að það taki lengri tíma að aflétta blokkun hjá öldruðum, á að fylgja sömu skammtaráðleggingu og fyrir fullorðna (sjá kafla 4.4).

#### Offitusjúklingar:

Hjá offitusjúklingum, þ.m.t. sjúklingum í sjúklegrri ofþyngd (líkamsþyngdarstuðull ≥40 kg/m<sup>2</sup>), á að byggja súgammadexskammtinn á raunlíkamsþyngd sjúklings (actual body weight). Fylgja á sömu skammtaráðleggingum og fyrir fullorðna.

#### Skert lifrarstarfsemi:

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar íhugað er að nota súgammadex hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi eða þegar storkukvilli fylgir skertri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Væg eða miðlungi skert lifrarstarfsemi: Þar sem súgammadex útskilst aðallega um nýru er ekki þörf á neinum skammtaaðlögunum.

#### *Börn*

### Börn og unglíngar (2 – 17 ára):

Súgammadex hameln má þynna í 10 mg/ml til að auka nákvæmni við skömmtun hjá börnum (sjá kafla 6.6).

### Blokkun upphafin á vanalegan hátt:

Skammtur sem nemur 4 mg/kg af súgammadexi er ráðlagður til að upphafa blokkun af völdum rókúróníums ef aflétting er komin í a.m.k. 1–2 talningar eftir stjarfa (PTC, post-tetanic counts). Skammtur sem nemur 2 mg/kg af súgammadexi er ráðlagður þegar T<sub>2</sub> er komið fram aftur eftir blokkun af völdum rókúróníums (sjá kafla 5.1).

### Blokkun upphafin tafarlaust:

Ekki hefur verið rannsökuð tafarlaus upphafning blokkunar hjá börnum og unglíngum.

### Fullburða nýburar og ungabörn:

Reynsla af notkun súgammadex hjá ungabörnum (30 daga til 2 ára) er takmörkuð og fullburða nýburar (yngri en 30 daga) hafa ekki verið rannsakaðir. Því er ekki mælt með notkun súgammadex fyrir fullburða nýbura og ungabörn fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Súgammadex á að gefa í bláæð sem stakan hleðsluskammt. Dæla á hleðsluskammtinum hratt í fyrirliggjandi bláæðarlegg á innan við 10 sekúndum (sjá kafla 6.6).

Súgammadex hefur einungis verið gefið með inndælingu sem stakur hleðsluskammtur í klínískum rannsóknum.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Mælt er með að fylgst sé með hvort upp koma aukaverkanir hjá sjúklingi fyrst eftir skurðaðgerð, þar á meðal að taugavöðvablokkun komi fram að nýju, eins og venja er eftir svæfingu þegar notaðir eru taugavöðvablokkar.

### Fylgst með öndunarstarfsemi meðan verið er að aflétta blokkun:

Áskilið er að sjúklingum sé veitt öndunaraðstoð þar til sjálfkrafa öndun er aftur orðin nægilega góð eftir að taugavöðvablokkun hefur verið upphafin. Jafnvel þótt taugavöðvablokkun hafi verið að fullu aflétt, geta önnur lyf sem notuð eru á meðan og eftir aðgerð bælt öndunarstarfsemi og því getur áfram verið þörf á öndunaraðstoð.

Komi taugavöðvablokkun fram að nýju eftir að barkaslanga hefur verið fjarlægð, á að sjá til þess að öndunarstarfsemi sé nægileg.

### Taugavöðvablokkun kemur fram að nýju:

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu rókúróníum eða vekúróníum þar sem súgammadex var gefið með skammti sem miðaðist við dýpt taugablokkunar var tíðni endurkomu taugablokkunar samkvæmt eftirliti með taugum og vöðvum eða klínískum einkennum 0,20 %. Notkun minni skammta en ráðlagðra getur leitt til aukinnar hættu á endurkomu taugablokkunar eftir upphafningu í byrjun og er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

### Áhrif á blæðingarstöðvun:

Í rannsókn á sjálfboðaliðum leiddi súgammadex í 4 mg/kg og 16 mg/kg skömmtum til lengingar á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)), annars vegar um 17 % og hins vegar um 22 % og prótrombíníntíma INR (international normalized ratio) [PT(INR)], annars vegar um 11 % og hins vegar um 22 %. Þessi óverulega lenging á meðal aPTT og PT(INR) var skammvinn ( $\leq 30$  mínútur). Byggt á klínískum gagnagrunni (N = 3.519) og á sértækri rannsókn hjá 1.184 sjúklingum sem fóru í aðgerð vegna mjaðmarbrots/stóra liðskiptaaðgerð voru engin klínísk

mikilvæg áhrif af súgammadexi 4 mg/kg einu sér eða ásamt segavarnarlyfjum á tíðni blæðingarfylgikvilla, hvorki fyrir né eftir aðgerð.

Í *in vitro* rannsóknum kom lyfhrifa milliverkun (aPTT og PT lenging) í ljós með K-vítamín hemlum, ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, heparínóíðum með lágan sameindapunga, rivaroxabani og dabigatrani. Hjá sjúklingum sem fá venjubundna fyrirbyggjandi segavarnarmeðferð eftir aðgerð er þessi lyfhrifa milliverkun ekki klínískt mikilvæg. Gæta skal varúðar þegar hugleidd er notkun á súgammadexi hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf við sjúkdómi sem þeir voru með áður eða öðrum sjúkdómi.

Ekki er hægt að útiloka aukna blæðingarhættu hjá sjúklingum:

- með arfgengan skort á K-vítamínháðum storkupætti;
- með undirliggjandi storkukvilla;
- sem meðhöndlaðir eru með kúmarínafleiðum og sem eru með INR hærra en 3,5;
- sem nota segavarnarlyf og fá súgammadex 16 mg/kg.

Ef nauðsynlegt er að gefa þessum sjúklingum súgammadex verður svæfingalæknirinn að meta hvort kostir vegi þyngra en hugsanleg hættu á blæðingarfylgikvillum, að teknu tilliti til blæðingarsögu sjúklings og tegund fyrirhugaðrar skurðaðgerðar. Ráðlagt er að fylgjast með blæðingarstöðvun og storkupáttum ef þessum sjúklingum er gefið súgammadex.

Biðtímar þar til gefa má aftur taugavöðvablokkandi lyf eftir að blokkun hefur verið upphafin með súgammadexi:

**Tafla 1: Rókúróníum eða vekúróníum gefið aftur eftir að blokkun hefur verið upphafin á hefðbundinn hátt (allt að 4 mg/kg af súgammadexi):**

Lágmarksbiðtími	Taugavöðvablokkandi lyf og skammtur sem á að gefa
5 mínútur	1,2 mg/kg af rókúróníum
4 klukkustundir	0,6 mg/kg af rókúróníum eða 0,1 mg/kg af vekúróníum

Tími fram að því að taugavöðvablokkun kemur fram getur lengst um u.þ.b. 4 mínútur og tímalengd taugavöðvablokkunar getur styst allt niður í u.þ.b. 15 mínútur eftir endurtekna gjöf 1,2 mg/kg af rókúróníum innan 30 mínútna eftir gjöf súgammadex.

Byggt á lyfjahvarfalíkani er ráðlagður biðtími 24 klukkustundir, hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta nýrnastarfsemi, þar til gefa má aftur 0,6 mg/kg af rókúróníum eða 0,1 mg/kg af vekúróníum, eftir að blokkun hefur verið upphafin á hefðbundinn hátt með súgammadexi. Ef þörf er á styttri biðtíma, á rókúróníum skammtur til taugavöðvablokkunar á ný að vera 1,2 mg/kg.

Rókúróníum eða vekúróníum gefið aftur eftir tafarlausa upphafningu blokkunar (16 mg/kg af súgammadexi): Í þeim örsjaldgæfu tilvikum sem þetta gæti verið nauðsynlegt er lagt til að biðtími sé 24 klukkustundir.

Ef þörf er á taugavöðvablokkun áður en ráðlagður biðtími er liðinn, á að nota **taugavöðvablokkandi lyf sem er ekki steri**. Verkun afskautandi taugavöðvablokkandi lyfs gæti komið seinna fram en búast má við, vegna þess að verulegur hluti nikótínviðtaka aftan taugamóta gæti enn verið setinn taugavöðvablokkandi lyfinu.

Skert nýrnastarfsemi:

Ekki er mælt með notkun súgammadex hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar með taldir þeir sem þurfa á blóðskilun að halda (sjá kafla 5.1).

Létt svæfing:

Þegar taugavöðvablokkun var upphafin viljandi í miðri svæfingu í klínískum rannsóknum, varð stundum vart við merki um léttari svæfingu (hreyfingu, hósta, grettur og sog á barkaslöngu).

Sé taugavöðvablokkun upphafin en svæfingu haldið áfram, á að gefa viðbótarskammta af svæfingarlyfi og/eða ópíóíða í samræmi við klínísku þörf.

#### Verulegur hægláttur:

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram verulegur hægláttur innan mínútna eftir gjöf súgammadex til að upphefja taugavöðvablokkun. Hægláttur getur stundum leitt til hjartastopps (sjá kafla 4.8). Fylgjast á náið með sjúklingum m.t.t. breytinga á blóðflæði meðan og eftir að taugavöðvablokkun hefur verið upphafin. Veita á meðferð með and-kólínvirkum lyfjum svo sem atrópíni ef klínískt marktækur hægláttur kemur fram.

#### Skert lifrarstarfsemi:

Súgammadex umbrotnar hvorki né útskilst í lifur; því hafa ekki verið gerðar sértækar rannsóknir á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal ýtrustu varkárni við meðferð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Sjá kafla um áhrif á blæðingarstöðvun ef storkukvilli fylgir skertri lifrarstarfsemi.

#### Notkun á gjörgæsludeild:

Súgammadex hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem fengu rókúróníum eða vekúróníum á gjörgæsludeildum.

#### Notkun til að upphefja önnur taugavöðvablokkandi lyf en rókúróníum eða vekúróníum:

Súgammadex á ekki að nota til að upphefja blokkun af völdum taugavöðvablokkandi lyfja sem eru ekki sterar, svo sem súccínýlkólín eða benzýlísókínólínú efnasambönd.

Súgammadex á ekki að nota til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum annarra taugavöðvablokkandi **steralyfja** en rókúróníum eða vekúróníum þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi og verkun við slíkar aðstæður. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvernig upphefja má blokkun af völdum pankúróníum, en ráðlagt er að nota ekki súgammadex við þær aðstæður.

#### Seinkun á að blokkun sé aflétt:

Ástand sem tengist hægari hringrásartíma blóðs svo sem hjarta- og æðasjúkdómur, elli (sjá kafla 4.2 varðandi tímann þar til blokkun er aflétt hjá öldruðum) eða þjúgástand (t.d. verulega skert lifrarstarfsemi) geta tengst því að lengri tími líði þar til blokkun er aflétt.

#### Lyfjaofnæmisviðbrögð:

Læknar eiga að vera viðbúnir mögulegum lyfjaofnæmisviðbrögðum (m.a. bráðaofnæmisviðbrögðum) og gera nauðsynlegar varúðarráðstafanir (sjá kafla 4.8).

#### Natríum:

Lyfið inniheldur allt að 9,7 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Upplýsingar sem fram koma í þessum kafla byggjast á bindisækni súgammadex við önnur lyf, forklínískum rannsóknum, klínískum rannsóknum og hermunum með líkani þar sem tekið er tillit til lyfhrifa vöðvaslakandi lyfja og lyfjahvarfærðilegra milliverkana milli vöðvaslakandi lyfja og súgammadex. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við neinum klínískt marktækum lyfhrifa milliverkunum við önnur lyf með eftirfarandi undantekningum:

Ekki var hægt að útiloka tilfærslumilliverkanir við tóremifen og fúsídínsýru (ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum milliverkunum vegna bindingar).

Hvað varðar getnaðarvarnarlyf með hormónum var ekki hægt að útiloka klínískt mikilvæga milliverkun vegna bindingar (ekki er búist við neinum tilfærslumilliverkunum).

#### Milliverkanir sem gætu haft áhrif á verkun súgammadex (tilfærslumilliverkanir (displacement interactions)):

Þegar tiltekin lyf eru gefin á eftir súgammadexi gætu rókúróníum eða vekúróníum fræðilega losnað úr tengingu við súgammadex. Fyrir bragðið gæti taugavöðvablokkun komið fram að nýju. Við þær aðstæður verður að veita sjúklingi öndunaraðstoð. Stöðva á gjöf lyfsins sem olli tilfærslunni ef um innrennsli er að ræða. Í þeim tilfellum þegar búast má við tilfærslumilliverkunum á að fylgjast vel með því hvort sjúklingar sýni merki um að taugavöðvablokkun komi fram að nýju (í allt að 15 mínútur) ef annað lyf er gefið í æð innan 7,5 klukkustunda eftir gjöf súgammadex.

#### Tóremífen:

Um tóremífen gildir að það hefur tiltölulega háa bindisækni í súgammadex og plasmabéttni tóremífens gæti verið tiltölulega há svo vekúróníum eða rókúróníum gætu losnað að einhverju leyti frá sambandinu við súgammadex. Læknar skulu því vera meðvitaðir um að bið gæti orðið á því að  $T_4/T_1$  hlutfallið komist aftur í 0,9 hjá sjúklingum sem fengið hafa tóremífen sama dag og aðgerðin á sér stað.

#### Gjöf fúsídínsýru í bláæð:

Notkun fúsídínsýru fyrir skurðaðgerð getur valdið töfum á að  $T_4/T_1$  hlutfallið komist aftur í 0,9. Ekki er gert ráð fyrir að taugavöðvablokkun hefjist að nýju eftir skurðaðgerð, þar sem innrennsli fúsídínsýru tekur nokkrar klukkustundir og blóðþéttni eykst smám saman á 2 – 3 dögum. Sjá kafla 4.2 varðandi endurgjöf súgammadex.

#### Milliverkanir sem gætu haft áhrif á verkun annarra lyfja (milliverkanir vegna bindingar (capturing interactions)):

Vegna gjafar súgammadex gæti dregið úr virkni tiltekinna lyfja vegna lækkaðrar (óbundinnar) þéttni þeirra í plasma. Verði vart við slíkt ástand er lækni ráðlagt að íhuga að gefa lyfið að nýju, gefa lækningarlega sambærilegt lyf (helst úr öðrum efnaflokki) og/eða gera viðeigandi ráðstafanir sem eru ekki af lyfjafræðilegum toga.

#### Getnaðarvarnarlyf með hormónum:

Því var spáð að milliverkun 4 mg/kg af súgammadexi við prógestógen drægi úr útsetningu fyrir prógestógeni (34% af flatarmáli undir blóðþéttiferli, AUC) álíka mikið og þegar dagsskammtur af getnaðarvarnartöflu er tekinn 12 klukkustundum of seint, sem gæti dregið úr verkun. Búist er við að áhrifin séu minni þegar estrógen eru annars vegar. Því er talið að hleðsluskammtur af súgammadexi jafnist á við einn dagsskammt af getnaðarvarnarhormónum (annaðhvort samsettum eða með prógesteróni einu sér) til **inntöku** sem gleymist. Sé súgammadex gefið sama dag og getnaðarvarnartafla er tekin er vísað til ráðlegginga varðandi gleymda skammta í fylgiseðli getnaðarvarnartöflunnar. Þegar getnaðarvarnarhormón sem eru **ekki til inntöku** eru annars vegar, verður sjúklingurinn að nota viðbótargetnaðarvörn án hormóna næstu 7 daga og fylgja ráðleggingum í fylgiseðli með lyfinu.

#### Milliverkanir af völdum langvarandi áhrifa rókúróníums eða vekúróníums:

Þegar lyf sem efla taugavöðvablokkun eru notuð eftir aðgerðir á að gæta sérstaklega að möguleika á að taugavöðvablokkunin komi fram aftur. Vísað er til fylgiseðla fyrir rókúróníum eða vekúróníum þar sem er listi yfir sértæk lyf sem efla taugavöðvablokkun. Verði vart við að taugavöðvablokkun komi fram að nýju, getur sjúklingurinn þurft að fara í öndunarvél og fá súgammadex að nýju (sjá kafla 4.2).

#### Truflun á rannsóknastofuprófum:

Yfirleitt hefur súgammadex ekki áhrif á niðurstöður blóðrannsóknna. Undantekning frá þessu getur þó verið mæling á prógesteróni í sermi. Truflun á þessu prófi kom fram við plasmabéttni súgammadex sem var 100 mikróg/ml (hámarksplasmabéttni eftir 8 mg/kg stakan skammt til inndælingar).

Í rannsókn á sjálfboðaliðum leiddi súgammadex í 4 mg/kg og 16 mg/kg skömmtum til lengingar á virkjuðum trombóplasmíntíma (activated partial thromboplastin time (aPTT)), annars vegar um 17 % og hins vegar um 22 % og prótrombíníntíma (PT), annars vegar um 11 % og hins vegar um 22 %. Þessi óverulega lenging á meðal aPTT og PT(INR) var skammvinn ( $\leq 30$  mínútur).

Í *in vitro* rannsóknum kom lyfhrifamilliverkun (aPTT og PT lenging) í ljós með K vítamín hemlum, ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, heparínóíðum með lágan sameindþunga, rivaroxabani og dabigatrani (sjá kafla 4.4).

## Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum. Framangreindar milliverkanir hjá fullorðnum og varnaðarorð í kafla 4.4 á einnig að hafa í huga hjá börnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun súgammadex á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort súgammadex skiljist út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að súgammadex skiljist út í brjóstamjólk. Frásög cyklódextrína úr munnri er almennt lítið og ekki er búist við neinum áhrifum á brjóstmylkinginn eftir að kona með barn á brjósti hefur fengið stakan skammt.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með súgammadexi.

#### Frjósemi

Áhrif súgammadex á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir til að meta áhrif á frjósemi hafa ekki sýnt eitruverkanir.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Súgammadex hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt um öryggi

Súgammadex er gefið samhliða taugavöðvablokkandi lyfjum og svæfingarlyfjum hjá skurðsjúklingum. Orsakir aukaverkana er því erfitt að meta.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um hjá skurðsjúklingum voru hósti, vandamál í öndunarvegi vegna svæfingar, fylgikvillar svæfingar, lágþrýstingur í tengslum við aðgerð og fylgikvillar aðgerðar (algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )).

#### **Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir**

Öryggi súgammadex hefur verið metið hjá 3.519 þátttakendum úr sameinuðu I-III. stigs öryggisgagnasafni. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem einstaklingar fengu svæfingu og/eða taugavöðvablokkandi lyf

(1.078 einstaklingar fengu súgammadex á móti 544 sem fengu lyfleysu):

*Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ),*

*mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )*

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Lyfjaofnæmi (sjá kafla 4.4)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Hósti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Vandamál í öndunarvegi vegna svæfingar Vandamál við svæfingu (sjá kafla 4.4) Lágþrýstingur í tengslum við aðgerð Fylgikvillar aðgerðar

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð við lyfinu:

Hjá nokkrum sjúklingum og sjálfboðaliðum hafa komið fram ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (varðandi upplýsingar um sjálfboðaliða, sjá „Upplýsingar um heilbrigða sjálfboðaliða“ hér á eftir). Í klínískum rannsóknum á skurðsjúklingum var í sjaldgæfum tilvikum greint frá þessum viðbrögðum og tíðni þeirra eftir markaðssetningu er ekki þekkt.

Þessar aukaverkanir voru allt frá einangruðum tilvikum húðviðbragða til alvarlegra altækra viðbragða (þ.e. bráðaofnæmi, bráðaofnæmislost) og hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið súgammadex áður.

Einkenni tengd þessum viðbrögðum geta verið: andlitsroði, ofsakláði, roðakennd útbrot, (verulegur) lágþrýstingur, hraðtaktur og þroti í tungu, þroti í koki, berkjukrampi og lungnateppa. Veruleg ofnæmisviðbrögð geta reynst banvæn.

Vandamál í öndunarvegi vegna svæfingar:

Vandamál í öndunarvegi vegna svæfingar þ.m.t. ósjálfráður þrýstingur á barkaslöngu (bucking), hósti, vægur ósjálfráður þrýstingur á barkaslöngu, vöknunarviðbrögð meðan á skurðaágerð stendur, hósti meðan á svæfingu eða skurðaágerð stendur eða ósjálfráð öndun sjúklings sem tengist svæfingaráferð.

Vandamál við svæfingu:

Vandamál við svæfingu, sem benda til þess að taugavöðvastarfsemi sé endurvakin, eru m.a. hreyfing útlíma eða líkama eða hósti meðan á svæfingu eða skurðaágerð stendur, grettur eða sog á barkaslöngu. Sjá kafla 4.4 létt svæfing.

Fylgikvillar aðgerðar:

Fylgikvillar aðgerðar voru hósti, hraðtaktur, hægtaktur, hreyfing og aukinn hjartsláttartíðni.

Verulegur hægláttur:

Eftir markaðssetningu hafa komið fram einangruð tilvik verulegs hægláttar og hægláttar með hjartastoppi innan mínútna eftir gjöf súgammadex (sjá kafla 4.4).

Taugavöðvablokkun hefst að nýju:

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu rókúróníum eða vekúróníum þar sem súgammadex var gefið með skammti sem miðaðist við dýpt taugablokkunar (N = 2.022) var tíðni endurkomu taugablokkunar samkvæmt eftirliti með taugum og vöðvum eða klínískum einkennum 0,20 % (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um heilbrigða sjálfboðaliða:

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn var tíðni ofnæmisviðbragða skoðuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu allt að 3 skammta af lyfleysu (n = 76), súgammadex 4 mg/kg (n = 151) eða súgammadex 16 mg/kg (n = 148). Tilkygningar um grun um ofnæmi voru metnar af blindaðri nefnd.



Tíðni skilgreinds ofnæmis var 1,3 % hjá þeim sem fengu lyfleysu, 6,6 % hjá þeim sem fengu súgammadex 4 mg/kg og 9,5 % hjá þeim sem fengu súgammadex 16 mg/kg. Engar tilkynningar voru um bráðaofnæmi eftir gjöf lyfleysu eða súgammadex 4 mg/kg. Greint var frá einu skilgreindu tilviki bráðaofnæmis eftir fyrsta skammt af súgammadex 16 mg/kg (tíðni 0,7 %). Engin merki voru um aukningu á tíðni eða alvarleika ofnæmis eftir endurtekna skammta súgammadex.

Í fyrri rannsókn af svipaðri gerð voru þrjú skilgreind tilvik bráðaofnæmis, öll eftir súgammadex 16 mg/kg (tíðni 2,0 %).

Í sameiginlegum gagnagrunni fyrir fasa I voru aukaverkanir metnar sem algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) eða mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) og tíðari meðal einstaklinga sem fengu súgammadex en hjá þeim sem fengu lyfleysu, þ.m.t. truflun á bragðskyni (10,1 %), höfuðverkur (6,7 %), ógleði (5,6 %), ofsakláði (1,7 %), kláði (1,7 %), sundl (1,6 %), uppköst (1,2 %) og kviðverkir (1,0 %).

### *Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa*

#### Lungnasjúklingar:

Í gögnum frá því eftir markaðssetningu og í einni sérhæfðri klínískri rannsókn á sjúklingum með sögu um lungnakvilla var tilkynnt um berkjukrampa sem hugsanlega tengda aukaverkun. Eins og við á um alla sjúklinga með lungnakvilla á lækni að gera sér ljóst að berkjukrampi er hugsanlegur.

#### *Börn*

Í rannsóknum hjá börnum og unglingum 2 til 17 ára kom fram að öryggissnið súgammadex (allt að 4 mg/kg) var almennt svipað og hjá fullorðnum.

#### *Sjúklingar í sjúklegri ofþyngd*

Í sérstakri rannsókn á sjúklingum í sjúklegri ofþyngd var öryggissnið almennt svipað og hjá fullorðnum sjúklingum í samantekt úr I-III. stigs rannsóknum (sjá töflu 2).

#### *Sjúklingar með alvarlegan altækan sjúkdóm*

Í rannsókn á sjúklingum sem voru metnir í flokki 3 og 4 samkvæmt flokkun Samtaka bandarískra svæfingarlækna (American Society of Anesthesiologists (ASA) ) (sjúklingar með alvarlegan altækan sjúkdóm eða sjúklingar með alvarlegan altækan sjúkdóm í stöðugri lífshættu) voru aukaverkanir hjá þessum sjúklingum í ASA flokki 3 og 4 almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum í samsafni I. til III. stigs rannsókna (sjá töflu 2). Sjá kafla 5.1.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um eitt tilvik óviljandi ofskömmunar sem nam 40 mg/kg án neinna marktækra aukaverkana. Í rannsóknum á hvernig súgammadex þoldist hjá mönnum var lyfið gefið í allt að 96 mg/kg skömmum. Hvorki var tilkynnt um neinar skammtaháðar aukaverkanir né alvarlegar aukaverkanir.

Fjarlægja má súgammadex með blóðskilun með háflæðis (high flux) síu en ekki með lágflæðis (low flux) síu. Á grundvelli klínískra rannsókna minnkar plasmabéttni súgammadex um 70 % eftir blóðskilun í 3 – 6 klukkustundir.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

## 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf, lyf gegn eitrunum, ATC flokkur: V03AB35

### Verkunarháttur:

Súgammadex er breytt gamma kýklódextrín sem er sértækt bindiefni á slakandi lyf (SRBA, Selective Relaxant Binding Agent). Það myndar samband við taugavöðvablokkandi lyfin rókúróníum eða vekúróníum í plasma og dregur þannig úr því magni af taugavöðvablokkandi lyfinu sem tiltækt er til bindingar á nikótínviðtökum á taugavöðvamótum. Með þessu upphæfur það taugavöðvablokkun af völdum rókúróníum eða vekúróníum.

### Lyfhrif:

Súgammadex hefur verið gefið í skömmtum á bilinu 0,5 mg/kg til 16 mg/kg í rannsóknum á skammtasvörun með blokkun af völdum rókúróníum (0,6, 0,9, 1,0 og 1,2 mg/kg af rókúróníum brómíði með viðhaldsskömmtum og án þeirra) og blokkun af völdum vekúróníum (0,1 mg/kg af vekúróníum brómíði með viðhaldsskömmtum eða án þeirra) á ýmsum stigum/dýptum blokkunar. Í þessum rannsóknum varð vart við greinileg tengsl milli skammts og svörunar.

### Klínísk verkun og öryggi:

Súgammadex má gefa á ýmsum tímáttum eftir gjöf rókúróníum eða vekúróníum brómíðs:

#### *Blokkun upphafin á vanalegan hátt - djúp taugavöðvablokkun:*

Í lykilrannsókn voru sjúklingar valdir af handahófi í rókúróníum- eða vekúróníumhóp. Eftir síðasta skammtinn af rókúróníum eða vekúróníum, við 1 – 2 talningar eftir stjarfa (PTC, post-tetanic counts), voru gefin 4 mg/kg af súgammadexi eða 70 míkrog/kg af neóstigmíni af handahófi. Tíminn frá því að farið var að gefa súgammadex eða neóstigmín þar til  $T_4/T_1$  hlutfallið var aftur komið í 0,9 var:

**Tafla 3: Tími (mínútur) frá gjöf súgammadex eða neóstigmíns við djúpa taugavöðvablokkun (1 – 2 PTC) af völdum rókúróníum eða vekúróníum þar til  $T_4/T_1$  hlutfallið var aftur komið í 0,9.**

Taugavöðvablokkandi lyf	Lyfjameðferð	
	Súgammadex (4 mg/kg)	Neóstigmín (70 míkrog/kg)
Rókúróníum		
N	37	37
Miðgildi (mínútur)	2,7	49,0
Á bilinu	1,2 -16,1	13,3-145,7
Vekúróníum		
N	47	36
Miðgildi (mínútur)	3,3	49,9
Á bilinu	1,4-68,4	46,0-312,7

#### *Blokkun upphafin á vanalegan hátt - hófleg taugavöðvablokkun:*

Í annarri lykilrannsókn voru sjúklingar valdir af handahófi í rókúróníum- eða vekúróníumhóp. Eftir síðasta skammtinn af rókúróníum eða vekúróníum, þegar  $T_2$  kom fram aftur, voru 2 mg/kg af súgammadexi eða 50 míkrog/kg af neóstigmíni gefin með slembivali. Tíminn frá því að byrjað var að gefa súgammadex eða neóstigmín þar til  $T_4/T_1$  hlutfallið var aftur komið í 0,9 var:

**Tafla 4: Tími (mínútur) frá gjöf súgammadex eða neóstigmíns þegar T<sub>2</sub> kemur fram aftur eftir gjöf rókúróníum eða vekúróníum þar til T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið var aftur komið í 0,9.**

Taugavöðvablokkandilyf	Lyfjameðferð	
	Súgammadex ( 2 mg/kg)	Neóstigmín (50 míkrog/kg)
Rókúróníum		
N	48	48
Miðgildi (mínútur)	1,4	17,6
Á bilinu	0,9-5,4	3,7-106,9
Vekúróníum		
N	48	45
Miðgildi (mínútur)	2,1	18,9
Á bilinu	1,2-64,2	2,9-76,2

Gerður var samanburður á notkun súgammadex til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum rókúróníum og notkun neóstigmíns til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum cís-atrakúríum. Þegar T<sub>2</sub> var komið fram aftur var 2 mg/kg skammtur af súgammadexi eða 50 míkrog/kg skammtur af neóstigmíni gefinn.

Með súgammadexi var taugavöðvablokkunin af völdum rókúróníum upphafin hraðar en þegar neóstigmín var notað til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum cís-atrakúríum:

**Tafla 5: Tími (mínútur) frá gjöf súgammadex eða neóstigmíns þegar T<sub>2</sub> kemur fram aftur eftir gjöf rókúróníum eða cís-atrakúríum þar til T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið er aftur komið í 0,9.**

Taugavöðvablokkandilyf	Lyfjameðferð	
	Rókúróníum og súgammadex (2 mg/kg)	Cís-atrakúríum og neóstigmín (50 míkrog/kg)
N	34	39
Miðgildi (mínútur)	1,9	7,2
Á bilinu	0,7-6,4	4,2-28,2

*Blokkun upphafin tafarlaust:*

Tíminn fram að því að taugavöðvablokkun (1 mg/kg) af völdum súccínýlkólíns var aflétt var borinn saman við tímann fram að því að taugavöðvablokkun af völdum rókúróníum (1,2 mg/kg) var aflétt með súgammadexi (16 mg/kg, 3 mínútum síðar).

**Tafla 6: Tími (mínútur) frá gjöf rókúróníum og súgammadex eða súccínýlkólíns fram að því að T<sub>1</sub> 10 % var aflétt.**

Taugavöðvablokki	Lyfjameðferð	
	Rókúróníum og súgammadex (16 mg/kg)	Súccínýlkólín (1 mg/kg)
N	55	55
Miðgildi (mínútur)	4,2	7,1
Á bilinu	3,5-7,7	3,7-10,5

Í heildargreiningu kom fram eftirfarandi tími fram að því að blokkun var aflétt þegar 16 mg/kg af súgammadexi voru gefin eftir blokkun með 1,2 mg/kg af rókúróníum brómíði:

**Tafla 7: Tími (mínútur) frá gjöf súgammadex 3 mínútum eftir gjöf rókúróníum þar til T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> hlutfallið var aftur komið í 0,9, 0,8 eða 0,7.**

	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> til 0,9	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> til 0,8	T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> til 0,7
N	65	65	65
Miðgildi (mínútur)	1,5	1,3	1,1
Á bilinu	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

*Skert nýrnastarfsemi:*

Í tveimur opnum rannsóknum var borin saman verkun og öryggi súgammadex hjá skurðsjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem ekki voru með verulega skerta nýrnastarfsemi. Í annarri rannsókninni var súgammadex gefið eftir blokkun með rókúróníum við 1 – 2 PTC (4 mg/kg; n = 68), í hinn rannsókninni var súgammadex gefið eftir að T<sub>2</sub> (2 mg/kg; n = 30) kom fram aftur. Tími sem leið þar til blokkun var aflétt var lítillega lengri hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga sem voru ekki með skerta nýrnastarfsemi. Í þessum rannsóknum var ekki greint frá eftirstöðvum eða endurtekningu taugavöðvablokkunar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

*Sjúklingar með sjúklega offitu:*

Í rannsókn á 188 sjúklingum sem voru greindir með sjúklega offitu var tíminn að vöknun metinn eftir hóflega eða djúpa taugavöðvablokkun með rókúróníum eða vekúróníum. Sjúklingar fengu 2 mg/kg eða 4 mg/kg af súgammadexi, eins og við á fyrir stig blokkunar, skammtað samkvæmt annaðhvort raunlíkamsþyngd eða kjörþyngd á slembaðan, tvíblindan máta. Við samantekt eftir dýpt blokkunar og taugavöðvablokka var miðgildistími að vöknun, í hlutfallið 0,9 eftir fjögur áreiti í röð (TOF train of four), tölfræðilega marktækt styttri ( $p < 0,0001$ ) hjá sjúklingum sem höfðu fengið skammt samkvæmt raunlíkamsþyngd (1,8 mínútur) en hjá sjúklingum sem fengu skammt samkvæmt kjörþyngd (3,3 mínútur).

*Börn:*

Rannsókn hjá 288 sjúklingum á aldrinum 2 til < 17 ára var gerð til að meta öryggi og verkun súgammadex miðað við neostigmin til að upphefja taugavöðvablokkun af völdum rókúróníums eða vekúróníums. Aflétting frá hóflegri blokkun í TOF-hlutfallið  $\geq 0,9$  var marktækt hraðari hjá súgammadex 2 mg/kg hópnun samanborið við neostigmin hópinn (margfeldis meðaltal 1,6 mínútur fyrir súgammadex 2 mg/kg og 7,5 mínútur fyrir neostigmin, hlutfall margfeldis meðaltals var 0,22; 95 % CI (0,16; 0,32), ( $p < 0,0001$ )). Súgammadex 4 mg/kg náði afléttingu úr djúpri blokkun þar sem margfeldis meðaltal var 2,0 mínútur, svipað og hjá fullorðnum. Þessi áhrif voru í samræmi milli allra aldurshópa sem rannsakaðir voru (2 til < 6; 6 til < 12; 12 til < 17 ára) og fyrir bæði rókúróníum og vekúróníum. Sjá kafla 4.2.

*Sjúklingar með alvarlegan altækan sjúkdóm*

Í rannsókn hjá 331 sjúklingi sem var metinn í ASA flokki 3 eða 4 var könnuð tíðni meðferðartengdra taktruflana (hægur sínustaktur (sinus bradycardia), hraður sínustaktur (sinus tachycardia) eða annars konar taktruflanir) eftir gjöf súgammadex.

Hjá sjúklingum sem fengu súgammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg, eða 16 mg/kg) var tíðni meðferðartengdra taktruflana almennt svipuð og við notkun neostigmíns (50 míkrog/kg upp í 5 mg hámarksskammt) + glycopyrrolat (10 míkrog/kg upp í 1 mg hámarksskammt). Aukaverkanir hjá sjúklingum í ASA flokki 3 og 4 voru almennt svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum í samsafni I. til III. stigs rannsókna, þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun. Sjá kafla 4.8.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur súgammadex voru reiknaðar út frá heildarstyrk, ókomplexbundins og komplexbundins súgammadex. Talið er að lyfjahvarfabreytur eins og brotthvarf og dreifingarrúmmál séu þær sömu fyrir ókomplexbundið og komplexbundið súgammadex hjá svæfðum einstaklingum.

Dreifing:

Dreifingarrúmmál súgammadex í jafnvægi er um 11 til 14 lítrar hjá fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (byggt á hefðbundinni lyfjahvarfagreiningu án hólfa (non-compartmental pharmacokinetic analysis)). Hvorki súgammadex né samband súgammadex og rókúróníum bindast próteinum eða blóðsöltum í plasma, en sýnt var fram á þetta *in vitro* með því að nota plasma og heilblóð úr körlum.

Súgammadex sýnir línuleg lyfjahvörf á skammtabilinu 1 til 16 mg/kg þegar það er gefið sem hleðsluskammtur (bolus) í bláæð.

#### Umbrot:

Í forklínískum og klínískum rannsóknum hefur ekki orðið vart við nein umbrotsefni súgammadex og aðeins varð vart við útskilnað á óbreyttu lyfi um nýru sem brotthvarfsleið.

#### Brotthvarf:

Hjá svæfðum fullorðnum sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi var helmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) fyrir súgammadex u.þ.b. 2 klukkustundir og áætluð úthreinsun úr plasma er u.þ.b. 88 ml/mín. Í rannsókn á massajafnvægi var sýnt fram á að útskilnaður varð á> 90 % af skammti innan 24 klukkustunda. Útskilnaður varð á 96 % af skammti í þvagi, en a.m.k. 95 % þess magns mátti rekja til óbreytts súgammadex. Útskilnaður með saur eða útöndun var undir 0,02 % af skammti. Þegar súgammadex var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum olli það auknu brotthvarfi tengds rókúróníums um nýru.

#### *Sérstakir sjúklingahópar:*

##### Skert nýrnastarfsemi og aldur:

Í lyfjahvarfarannsókn, með samanburði á sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, var plasmabéttni súgammadex svipuð fyrstu klukkustundina eftir gjöf skammts og eftir það lækkaði plasmabéttni hraðar í samanburðarhópnum. Heildarútsetning fyrir súgammadexi var lengri sem leiddi til u.þ.b. 17-sinnum meiri útsetningar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Súgammadex er greinanlegt í lágum styrk í að minnsta kosti 48 klukkustundir eftir gjöf hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Í annari rannsókn þar sem einstaklingar með miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi voru bornir saman við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, minnkaði úthreinsun súgammadex smám saman og  $t_{1/2}$  lengdist smám saman með minnkandi nýrnastarfsemi. Útsetning var 2-falt hærrí hjá einstaklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 5-falt hærrí hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi var þéttni súgammadex ekki lengur greinanleg 7 dögum eftir skammt.

**Tafla 8: Hér fyrir neðan er sýnd samantekt á lyfjahvarfagildum súgammadex, lagskipt eftir aldri og nýrnastarfsemi:**

Valdir eiginleikar sjúklinga				Meðaltal áætlaðra lyfjahvarfagilda (CV*)		
Lýðfræðilegar upplýsingar Aldur Þyngd	Nýrnastarfsemi kreatínínúthreinsun ml/mín			Úthreinsun (ml/mín)	Dreifingarrúmmál við jafnvægi (1)	Helmingunartími brotthvarfs (klst.)
Fullorðnir	Eðlileg		100	84 (24)	13	2 (22)
40 ára 75 kg	Skert	Væg	50	47 (25)	14	4 (22)
		Miðlungs	30	28 (24)	14	7 (23)
		Verulega	10	8 (25)	15	24 (25)
Aldraðir	Eðlileg		80	70 (24)	13	3 (21)
75 ára 75 kg	Skert	Væg	50	46 (25)	14	4 (23)
		Miðlungs	30	28 (25)	14	7 (23)
		Verulega	10	8 (25)	15	24 (24)
Unglingar	Eðlileg		95	72 (25)	10	2 (21)
15 ára 56 kg	Skert	Væg	48	40 (24)	11	4 (23)
		Miðlungs	29	24 (24)	11	6 (24)
		Verulega	10	7 (25)	11	22 (25)
Miðbernska	Eðlileg		60	40 (24)	5	2 (22)
9 ára 29 kg	Skert	Væg	30	21 (24)	6	4 (22)
		Miðlungs	18	12 (25)	6	7 (24)
		Verulega	6	3 (26)	6	25 (25)
Snemmbernska	Eðlileg		39	24 (25)	3	2 (22)
4 ára 16 kg	Skert	Væg	19	11 (25)	3	4 (23)
		Miðlungs	12	6 (25)	3	7 (24)
		Verulega	4	2 (25)	3	28 (26)

\*CV =frávíksstuðull

#### Kyn:

Ekki varð vart við neinn mun á kynjum.

#### Kynþáttur:

Í rannsókn á heilbrigðum japönskum og hvítum einstaklingum varð ekki vart við neinn mun á lyfjahvarfabreytum sem skipti klínísku máli. Takmörkuð gögn gefa ekki til kynna mun á lyfjahvarfabreytum hjá svörtum einstaklingum eða Ameríkönunum af afrískum uppruna.

#### Líkamsþyngd:

Þýðisgreining hjá fullorðnum og öldruðum sýndi ekki nein tengsl úthreinsunar og dreifingarrúmmáls við líkamsþyngd sem skiptu klínísku máli.

#### Offita:

Í klínískri rannsókn á sjúklingum í sjúklegri ofþyngd var súgammadex 2 mg/kg og 4 mg/kg gefið samkvæmt raunlíkamsþyngd (n = 76) eða kjörþyngd (n = 74). Útsetning fyrir súgammadexi jókst á skammtaháðan línulegan hátt eftir gjöf samkvæmt raunlíkamsþyngd eða kjörþyngd. Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum sjúklinga í sjúklegri ofþyngd og almenningi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og eiturverkunum á æxlun, staðbundnum þolanleika eða samrýmanleika við blóð.

Úthreinsun súgammadex er hröð í forklínískum tegundum þótt leifar af súgammadexi hafi fundist í beinum og tönnum ungra rotta. Forklínískar rannsóknir á ungum fullorðnum og fullþroska rottum sýna að súgammadex hefur ekki neikvæð áhrif á lit tanna eða beingæði, beinbyggingu eða umbrot í beinum. Súgammadex hefur engin áhrif á lagfæringu beinbrots eða endurbyggingu beina.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Saltsýra 3,7% (til að aðlaga sýrustig) og/eða  
Natríumhýdroxíð (til að aðlaga sýrustig)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Ósamrýmanleiki hefur verið staðfestur við verapamíl, ondansetrón og ranitídín.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

Eftir að umbúðir hafa verið rofnar og þynning hefur átt sér stað hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í notkun í 48 klukkustundir við 2°C til 25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota þynnta lyfið tafarlaust. Sé það ekki notað tafarlaust er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og vottaðar smitgátaraðstæður.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

2 ml eða 5 ml af lausn í hettuglasi úr gleri af gerð I lokað með klóróbútýl-gúmmítappa með rífllaðri álhettu og innsigli sem rífa má af.

Pakkningastærðir: 5 og 10 hettuglös með 2 ml eða 5 og 10 hettuglös með 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Sugammadex hameln má sprauta í bláæðarlegg með innrennsli í gangi af eftirfarandi bláæðarlausnum: natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %), glúkósa 50 mg/ml (5 %), natríumklóríði 4,5 mg/ml (0,45 %) og glúkósa 25 mg/ml (2,5 %), Ringers laktatlausn, Ringerslausn, glúkósa 50 mg/ml (5 %) í natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %).

Skola á æðalegginn vandlega (t.d. með 0,9 % natríumklóríðlausn) milli gjafa Sugammadex hameln og annarra lyfja.

Ef lyfið er notað hjá börnum

Hjá börnum má þynna Sugammadex hameln með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9 %) þannig að þéttin verði 10 mg/ml (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Þýskalandi

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER(S)**

IS/1/21/046/01

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. apríl 2021.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

5. júní 2023.