

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sugammadex Aspen 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient l'équivalent de 100 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

Chaque flacon de 2 ml contient l'équivalent de 200 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

Chaque flacon de 5 ml contient l'équivalent de 500 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

Excipient à effet notoire :

La quantité totale de sodium dans chaque ml est de maximum 9,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide et incolore à légèrement jaune/marron exempte de particules visibles.

Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité entre 300 et 500 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Décurarisation chez l'adulte après bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium.

Population pédiatrique : le sugammadex est uniquement recommandé pour la décurarisation de routine après bloc neuromusculaire induit par rocuronium chez les patients pédiatriques de la naissance à 17 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le sugammadex ne doit être administré que par un anesthésiste ou sous sa supervision.

L'utilisation d'une technique appropriée de surveillance neuromusculaire est recommandée pour surveiller la récupération du bloc neuromusculaire (voir rubrique 4.4).

La dose recommandée de sugammadex dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser.

La dose recommandée est indépendante du protocole anesthésique.

Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser divers degrés de blocs neuromusculaires induits par rocuronium ou vécuronium :

Adultes

Décurarisation de routine :

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée en présence d'au moins 1 à 2 réponses au compte post-tétanique (CPT) après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium. Le délai médian de récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 est d'environ 3 minutes (voir rubrique 5.1).

Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée en cas de récupération spontanée jusqu'à au moins la réapparition de T₂ après un bloc induit par rocuronium ou vécuronium. Le délai médian de récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9 est d'environ 2 minutes (voir rubrique 5.1).

L'utilisation des doses recommandées pour une décurarisation de routine entraînera un délai médian de récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9 du bloc neuromusculaire induit par rocuronium légèrement plus court par rapport au bloc neuromusculaire induit par vécuronium (voir rubrique 5.1).

Décurarisation immédiate après bloc induit par le rocuronium :

En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après l'administration de rocuronium, une dose de 16 mg/kg de sugammadex est recommandée. Avec l'administration de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutes après un bolus de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium, un délai médian de récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9 d'environ 1,5 minutes peut être attendu (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas de données permettant de recommander l'utilisation du sugammadex pour une décurarisation immédiate après un bloc induit par vécuronium.

Ré-administration de sugammadex :

En cas de récurrence exceptionnelle du bloc neuromusculaire en post-opératoire (voir rubrique 4.4) après une dose initiale de 2 mg/kg ou de 4 mg/kg de sugammadex, une dose supplémentaire de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée. Après une deuxième dose de sugammadex, le patient doit être étroitement surveillé afin de s'assurer d'une récupération durable de la fonction neuromusculaire.

Ré-administration de rocuronium ou de vécuronium après le sugammadex :

Pour les délais à respecter avant la ré-administration de rocuronium ou de vécuronium après une décurarisation par sugammadex, voir rubrique 4.4.

Informations supplémentaires sur des populations particulières

Insuffisants rénaux :

L'utilisation du sugammadex chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (y compris ceux nécessitant une dialyse [ClCr < 30 ml/min]) est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Les données de sécurité obtenues dans le cadre des études réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas permis d'étayer l'utilisation du sugammadex chez ces patients (voir également la rubrique 5.1).

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et < 80 ml/min), les doses recommandées sont les mêmes que celles recommandées chez les adultes exempts d'insuffisance rénale.

Patients âgés :

Après l'administration de sugammadex à la réapparition de T₂ suite à un bloc neuromusculaire induit par rocuronium, le délai médian de récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9 a été de 2,2 minutes chez les adultes (18-64 ans), 2,6 minutes chez les patients âgés (65-74 ans) et 3,6 minutes chez les patients très âgés (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération aient tendance à être plus longs chez les patients âgés, les mêmes recommandations posologiques que pour les adultes doivent être suivies (voir rubrique 4.4).

Patients obèses :

Chez les patients obèses, y compris ceux présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m²), la dose de sugammadex doit être fonction du poids corporel réel. Les mêmes recommandations posologiques que pour les adultes doivent être suivies.

Insuffisants hépatiques :

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou si l'insuffisance hépatique est associée à une coagulopathie,

des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation du sugammadex est envisagée (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire, étant donné que le sugammadex est principalement éliminé par voie rénale.

Population pédiatrique (de la naissance à 17 ans)

Sugammadex Aspen 100 mg/ml peut être dilué à 10 mg/ml pour une plus grande précision de la dose administrée dans la population pédiatrique (voir rubrique 6.6).

Décurarisation de routine :

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium après réapparition d'au moins 1 à 2 réponses au CPT.

Une dose de 2 mg/kg est recommandée pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium à la réapparition de T₂ (voir rubrique 5.1).

Décurarisation immédiate :

La décurarisation immédiate n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Le sugammadex doit être administré par voie intraveineuse, par injection en bolus unique. L'injection en bolus doit être rapide, en 10 secondes, dans un cathéter intraveineux déjà en place (voir rubrique 6.6).

Au cours des études cliniques, le sugammadex n'a été administré que par injection en bolus unique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conformément aux pratiques post-anesthésiques habituelles après un bloc neuromusculaire, il est recommandé de surveiller le patient au cours de la période post-opératoire immédiate afin de détecter la survenue d'événements indésirables y compris une récurrence du bloc neuromusculaire.

Surveillance de la fonction respiratoire au cours de la récupération :

L'assistance ventilatoire est obligatoire pour les patients jusqu'au retour d'une respiration spontanée adéquate après décurarisation du bloc neuromusculaire. Même en cas de récupération complète du bloc neuromusculaire, d'autres médicaments utilisés au cours de la période péri et post-opératoire peuvent déprimer la fonction respiratoire et une assistance ventilatoire peut encore être nécessaire.

En cas de récurrence du bloc neuromusculaire après l'extubation, une ventilation adéquate devra être mise en place.

Récurrence du bloc neuromusculaire :

Dans les études cliniques sur des patients traités par rocuronium ou vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée en fonction de la profondeur du bloc neuromusculaire, une incidence de 0,20 % de récurrence du bloc neuromusculaire a été observée d'après la surveillance neuromusculaire ou les signes cliniques. L'utilisation de doses inférieures à celles recommandées peut entraîner un risque accru de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation initiale, et est donc déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effet sur l'hémostase :

Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont entraîné, respectivement, des augmentations moyennes maximales du temps de céphaline activée (TCA) de 17 et 22 % et du taux de prothrombine (TP)/International Normalized Ratio (INR) de 11 et 22 %. Ces augmentations moyennes limitées du TCA et du TP(INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes). D'après la base de données cliniques (N = 3 519) et une étude spécifique menée chez 1 184 patients ayant subi une chirurgie pour fracture de la hanche/remplacement d'une articulation majeure, le sugammadex 4 mg/kg, seul ou en association avec des anticoagulants n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'incidence des complications hémorragiques péri ou post-opératoires.

Dans des expériences *in vitro*, une interaction pharmacodynamique (augmentation du TCA et du TP) a été observée avec les anti-vitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran. Cette interaction pharmacodynamique n'est pas cliniquement significative chez les patients recevant un traitement anticoagulant prophylactique post-opératoire de routine. Il convient d'être prudent si l'utilisation du sugammadex est envisagée chez des patients recevant un traitement anticoagulant pour une affection préexistante ou une comorbidité.

Un risque hémorragique accru ne peut être exclu chez les patients :

- ☐ atteints de déficits héréditaires en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants ;
- ☐ atteints de coagulopathies pré-existantes ;
- ☐ traités par dérivés coumariniques et présentant un INR supérieur à 3,5 ;
- ☐ traités par anticoagulants et recevant une dose de 16 mg/kg de sugammadex.

S'il est médicalement nécessaire d'administrer du sugammadex à ces patients, l'anesthésiste devra déterminer si les bénéfices sont supérieurs au risque potentiel de complications hémorragiques en tenant compte des antécédents du patient en matière d'épisodes hémorragiques et du type d'intervention prévue. En cas d'administration de sugammadex à ces patients, une surveillance des paramètres d'hémostase et de coagulation est recommandée.

Délais nécessaires avant la ré-administration de curarisants après décurarisation par sugammadex :

Tableau 1 : Ré-administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation de routine (jusqu'à 4 mg/kg de sugammadex) :

Délai minimum nécessaire	Curarisant et dose à administrer
5 minutes	1,2 mg/kg de rocuronium
4 heures	0,6 mg/kg de rocuronium ou 0,1 mg/kg de vécuronium

L'installation du bloc neuromusculaire peut être retardée de jusqu'à 4 minutes environ, et la durée du bloc neuromusculaire peut être raccourcie de jusqu'à 15 minutes environ après une ré-administration de 1,2 mg/kg de rocuronium dans les 30 minutes suivant l'administration de sugammadex.

D'après la modélisation PK, le délai nécessaire recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée avant toute ré-administration de 0,6 mg/kg de rocuronium ou de 0,1 mg/kg de vécuronium après décurarisation de routine par sugammadex est de 24 heures. Si un délai plus court est nécessaire, la dose de rocuronium pour un nouveau bloc neuromusculaire doit être de 1,2 mg/kg.

Ré-administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation immédiate (16 mg/kg de sugammadex) : Pour les très rares cas où cela pourrait être requis, un délai de 24 heures est suggéré.

Si un bloc neuromusculaire est nécessaire avant que le délai recommandé ne soit écoulé, un **curarisant non stéroïdien** doit être utilisé. Le délai d'action d'un curarisant dépolarisant peut être plus lent que prévu, car une fraction substantielle des récepteurs nicotiniques postjonctionnels peut encore être occupée par le curarisant.

Insuffisance rénale :

Le sugammadex est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.1).

Anesthésie légère :

Une décurarisation intentionnelle au milieu de l'anesthésie a été effectuée dans le cadre d'études cliniques ; des signes d'anesthésie légère ont alors été occasionnellement observés (mouvements, toux, grimaces et succion de la sonde endotrachéale).

En cas de décurarisation en cours d'anesthésie, des doses supplémentaires d'anesthésiques et/ou d'opioïdes devront être administrées selon les indications cliniques.

Bradycardie marquée :

Dans de rares cas, une bradycardie marquée a été observée dans les minutes suivant l'administration du sugammadex pour décurarisation après un bloc neuromusculaire. La bradycardie peut occasionnellement conduire à un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout changement au niveau des paramètres hémodynamiques pendant et après la décurarisation après un bloc neuromusculaire. Un traitement par des agents anticholinergiques tels que l'atropine doit être administré en cas de bradycardie cliniquement significative.

Insuffisance hépatique :

Puisque le sugammadex n'est ni métabolisé ni excrété par le foie, aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les insuffisants hépatiques. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère doivent être traités avec une grande prudence. En cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, voir les informations concernant l'effet sur l'hémostase.

Utilisation en unité de soins intensifs (USI) :

Le sugammadex n'a pas été étudié chez les patients recevant du rocuronium ou du vécuronium en USI.

Utilisation pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curarisants autres que le rocuronium ou le vécuronium :

Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curarisants **non stéroïdiens** comme la succinylcholine ou les benzyliisoquinolines. Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curarisants **stéroïdiens** autres que le rocuronium ou le vécuronium car il n'existe aucune donnée d'efficacité et de sécurité pour de tels cas. Si des données limitées sont disponibles sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par pancuronium, l'utilisation du sugammadex est toutefois déconseillée dans ce cas.

Récupération retardée :

Les maladies ou états associés à un temps de circulation prolongé, par ex. maladies cardiovasculaires, sénescence (voir rubrique 4.2 les délais de récupération chez les patients âgés) ou état œdémateux (par ex. insuffisance hépatique sévère), peuvent être associés à des temps de récupération allongés.

Réactions d'hypersensibilité au médicament :

Les cliniciens doivent être préparés au risque de survenue de réactions d'hypersensibilité au médicament (y compris réactions anaphylactiques) et doivent prendre les précautions nécessaires (voir rubrique 4.8).

Sodium :

Ce médicament contient 9,5 mg de sodium par ml, soit 0,5 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les informations contenues dans cette rubrique sont basées sur l'affinité de liaison entre le sugammadex et d'autres médicaments, sur des expérimentations non cliniques, sur des études cliniques, ainsi que sur des simulations utilisant un modèle qui tient compte des effets pharmacodynamiques des curarisants et des interactions pharmacocinétiques entre les curarisants et le sugammadex. D'après ces données, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :

En ce qui concerne le torémifène et l'acide fusidique, la possibilité d'interactions par déplacement n'a pu être exclue (aucune interaction par fixation cliniquement significative n'est attendue).

En ce qui concerne les contraceptifs hormonaux, une interaction par fixation cliniquement significative n'a pu être exclue (aucune interaction par déplacement n'est attendue).

Interactions susceptibles de modifier l'efficacité du sugammadex (interactions par déplacement) :

Certains médicaments administrés après le sugammadex peuvent en théorie déplacer le rocuronium ou le vécuronium du sugammadex. Une récurrence du bloc neuromusculaire peut par conséquent être observée. Dans ce cas, le patient doit être placé sous ventilation assistée. L'administration du médicament suspecté d'avoir causé un tel déplacement doit être arrêtée en cas de perfusion. Lorsqu'il est possible d'anticiper des interactions par déplacement potentielles, les patients doivent être surveillés attentivement afin d'observer tout signe de récurrence du bloc neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après l'administration par voie parentérale d'un autre médicament au cours des 7,5 heures suivant l'administration du sugammadex.

Torémifène :

En ce qui concerne le torémifène, qui présente une affinité de liaison relativement élevée avec le sugammadex et peut présenter des concentrations plasmatiques relativement élevées, un déplacement du vécuronium ou du rocuronium du complexe formé avec le sugammadex pourrait se produire. Les cliniciens doivent savoir que la récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 peut donc être retardée chez les patients ayant reçu du torémifène le jour même de l'intervention.

Administration intraveineuse d'acide fusidique :

L'utilisation d'acide fusidique en phase pré-opératoire peut augmenter le délai de récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9. Aucune récurrence du bloc neuromusculaire n'est attendue en phase post-opératoire, étant donné que la perfusion d'acide fusidique est administrée sur une période de plusieurs heures et que les taux sanguins s'accumulent sur 2 à 3 jours. Pour une ré-administration de sugammadex, voir rubrique 4.2.

Interactions susceptibles de modifier l'efficacité d'autres médicaments (interactions par fixation) :

L'administration de sugammadex peut altérer l'efficacité de certains médicaments en raison de la diminution de leurs concentrations plasmatiques (libres). Dans ce cas, il est conseillé au clinicien d'envisager une ré-administration du médicament concerné, l'administration d'un équivalent thérapeutique (de préférence de classe chimique différente) et/ou des interventions non pharmacologiques, le cas échéant.

Contraceptifs hormonaux :

L'interaction entre 4 mg/kg de sugammadex et un progestatif peut diminuer l'exposition au progestatif (34 % de l'ASC), et cette diminution est comparable à celle observée lorsqu'une dose quotidienne d'un contraceptif oral est prise avec 12 heures de retard. Dans ce cas, une diminution de l'efficacité peut être observée. Pour les œstrogènes, l'effet attendu est moindre. Par conséquent, l'administration d'une dose de sugammadex en bolus est considérée comme équivalente à l'oubli d'une dose quotidienne d'un contraceptif stéroïdien **oral** (combiné ou uniquement progestatif). Si le sugammadex est administré le même jour que la prise d'un contraceptif oral, il convient de se reporter aux instructions données en cas d'oubli d'une dose dans la notice du contraceptif oral.

Dans le cas de contraceptifs hormonaux **non oraux**, la patiente doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire pendant les 7 jours suivants et se reporter aux instructions de la notice du produit.

Interactions dues à une prolongation de l'effet du rocuronium ou du vécuronium :

Lors de l'utilisation de médicaments potentialisant le bloc neuromusculaire au cours de la période post-opératoire, il convient de surveiller attentivement la récurrence possible du bloc neuromusculaire.

Pour la liste des médicaments spécifiques potentialisant le bloc neuromusculaire, veuillez vous reporter à la notice du rocuronium ou du vécuronium. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire, le patient devra éventuellement être placé sous ventilation mécanique et recevoir une nouvelle dose de sugammadex (voir rubrique 4.2).

Interférence avec les analyses biologiques :

En général, le sugammadex n'interfère pas avec les analyses biologiques à l'exception peut-être du dosage de la progestérone sérique. Une interférence avec ce dosage est observée à des concentrations plasmatiques de sugammadex de 100 microgrammes/ml (pic de concentration plasmatique après injection en bolus de 8 mg/kg).

Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont entraîné, respectivement, des augmentations maximales moyennes du TCA de 17 et 22 % et du TP(INR) de 11 et 22 %.

Ces augmentations moyennes limitées du TCA et du TP(INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes). Dans des expériences *in vitro*, une interaction pharmacodynamique (augmentation du TCA et du TP) a été observée avec les anti-vitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez les adultes et les mises en garde de la rubrique 4.4 doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du sugammadex chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise-bas et le développement post-natal. Le sugammadex doit être administré avec précaution chez la femme enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si le sugammadex est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion du sugammadex dans le lait maternel. L'absorption orale des cyclodextrines en général est faible et aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité après l'administration d'une dose unique de sugammadex à la mère. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/d'éviter le traitement par sugammadex doit être prise en fonction du bénéfice attendu de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.

Fertilité

Les effets du sugammadex sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études chez l'animal sur la fertilité n'ont pas révélé d'effets délétères.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sugammadex n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le sugammadex est co-administré avec des curarisants et des anesthésiques chez les patients en chirurgie. Le lien de causalité des événements indésirables est donc difficile à évaluer. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients en chirurgie ont été une toux, des complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie, des complications de l'anesthésie, une hypotension liée aux procédures et des complications liées aux procédures (fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables

La sécurité du sugammadex a été évaluée chez 3 519 patients uniques à partir d'une base de données de sécurité regroupant des études de phase I-III. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études contrôlées contre placebo chez des patients recevant des anesthésiques et/ou des curarisants (1 078 patients sous sugammadex et 544 sous placebo) :

[Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$)]

Classe de systèmes d'organes	Fréquences	Effets indésirables (termes préférés)
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité au médicament (voir rubrique 4.4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Complication des voies respiratoires liée à l'anesthésie Complication de l'anesthésie (voir rubrique 4.4) Hypotension liée aux procédures Complication liée aux procédures

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions d'hypersensibilité au médicament :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, se sont produites chez certains patients et volontaires (pour des informations sur les volontaires, voir le paragraphe « Informations sur les volontaires sains » ci-dessous). Au cours des études cliniques chez des patients en chirurgie, ces réactions ont été peu fréquemment rapportées. En ce qui concerne les signalements de pharmacovigilance, la fréquence est indéterminée.

Ces réactions ont varié, de réactions cutanées isolées à des réactions systémiques graves (c.-à-d. anaphylaxie, choc anaphylactique), et se sont produites chez des patients n'ayant pas été préalablement exposés au sugammadex.

Les symptômes associés à ces réactions peuvent inclure : bouffées de chaleur, urticaire, rash érythémateux, hypotension (sévère), tachycardie, gonflement de la langue, gonflement du pharynx, bronchospasme et événements pulmonaires obstructifs. Les réactions d'hypersensibilité sévères peuvent être fatales.

Des cas d'hypersensibilité post-commercialisation ont été observés pour le sugammadex ainsi que pour le complexe sugammadex-rocuronium.

Complication des voies respiratoires liée à l'anesthésie :

Les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie ont, entre autres, été les suivantes : résistance à l'encontre de la sonde endotrachéale (cabrade), toux, cabrade légère, réaction d'éveil pendant l'intervention chirurgicale, toux pendant l'anesthésie ou l'intervention chirurgicale ou respiration spontanée du patient liée à la procédure d'anesthésie.

Complication de l'anesthésie :

Les complications anesthésiques indiquant une restauration de la fonction neuromusculaire englobent des mouvements d'un membre ou du corps ou une toux pendant l'anesthésie ou l'intervention chirurgicale, des grimaces ou la succion de la sonde endotrachéale. Voir rubrique 4.4, « Anesthésie légère ».

Complication liée aux procédures :

Les complications liées aux procédures ont notamment été les suivantes : toux, tachycardie, bradycardie, mouvements et augmentation de la fréquence cardiaque.

Bradycardie marquée :

En pharmacovigilance, des cas isolés de bradycardie marquée et de bradycardie avec arrêt cardiaque ont été observés dans les minutes suivant l'administration du sugammadex (voir rubrique 4.4).

Récurrence du bloc neuromusculaire :

Dans les études cliniques sur des patients traités par rocuronium ou vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée en fonction de la profondeur du bloc neuromusculaire (N = 2 022), une incidence de 0,20 % de récurrence du bloc neuromusculaire a été observée d'après la surveillance neuromusculaire ou les signes cliniques (voir rubrique 4.4).

Informations sur les volontaires sains :

Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'incidence des réactions d'hypersensibilité au médicament chez des volontaires sains ayant reçu jusqu'à 3 doses de placebo (N = 76), de sugammadex 4 mg/kg (N = 151) ou de sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Les cas rapportés d'hypersensibilité suspectée ont été jugés en aveugle par un comité. L'incidence de l'hypersensibilité avérée était respectivement de 1,3 %, 6,6 % et 9,5 % dans les groupes placebo, sugammadex 4 mg/kg et sugammadex 16 mg/kg. Aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté après placebo ou sugammadex 4 mg/kg. Un cas unique d'anaphylaxie avérée a été rapporté après la première dose de sugammadex 16 mg/kg (incidence : 0,7 %). L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité de l'hypersensibilité avec des doses répétées de sugammadex n'a pas été démontrée. Dans une précédente étude de conception similaire, trois cas d'anaphylaxie avérée ont été rapportés, tous avec le sugammadex 16 mg/kg (incidence : 2,0 %).

Dans la base de données regroupant les études de Phase I, les effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou très fréquents ($\geq 1/10$) et plus fréquents chez les patients sous sugammadex que ceux sous placebo, ont notamment été les suivants : dysgueusie (10,1 %), céphalées (6,7 %), nausées (5,6 %), urticaire (1,7 %), prurit (1,7 %), vertiges (1,6 %), vomissements (1,2 %) et douleurs abdominales (1,0 %).

Informations supplémentaires sur les populations particulières

Patients à risque de complications pulmonaires :

Dans les données de pharmacovigilance et dans une étude clinique spécifique sur des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, un bronchospasme a été rapporté comme événement indésirable possiblement lié. Comme avec tous les patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, le médecin doit être averti de la survenue possible d'un bronchospasme.

Population pédiatrique

Au cours d'études réalisées chez des patients pédiatriques de la naissance à 17 ans, le profil de sécurité du sugammadex (jusqu'à 4 mg/kg) était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

Patients atteints d'obésité morbide

Dans une étude clinique spécifiquement menée chez des patients atteints d'obésité morbide, le profil de tolérance était généralement similaire à celui observé chez l'adulte dans les études regroupées de Phase I à III (voir Tableau 2).

Patients atteints d'une maladie systémique sévère

Dans une étude chez des patients de classe ASA (*American Society of Anesthesiologists*) 3 ou 4 (patients atteints d'une maladie systémique sévère ou patients atteints d'une maladie systémique sévère représentant une menace vitale constante), le profil de sécurité chez ces patients de classe ASA 3 et 4 était généralement similaire à celui des patients adultes dans les études regroupées de Phase I à III (voir Tableau 2). Voir rubrique 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, 1 cas de surdosage accidentel avec une dose de 40 mg/kg a été rapporté sans aucun effet indésirable significatif. Dans une étude de tolérance chez l'homme, le sugammadex a été administré à des doses de jusqu'à 96 mg/kg. Aucun effet indésirable lié à la dose ni effet indésirable grave n'a été rapporté. Le sugammadex peut être éliminé en effectuant une hémodialyse avec un filtre à haut débit et non avec un filtre à bas débit. D'après les études cliniques, les concentrations plasmatiques du sugammadex sont réduites jusqu'à 70 % après 3 à 6 heures de dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits thérapeutiques, antidotes, code ATC : V03AB35.

Mécanisme d'action :

Le sugammadex est une gamma cyclodextrine modifiée qui se lie spécifiquement avec certains myorelaxants. Dans le plasma, le sugammadex forme un complexe avec le rocuronium ou le vécuronium, réduisant ainsi la quantité de curarisant disponible pour la liaison aux récepteurs nicotiniques au niveau de la jonction neuromusculaire. Ceci provoque une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium.

Effets pharmacodynamiques :

Le sugammadex a été administré à des doses allant de 0,5 mg/kg à 16 mg/kg au cours d'études dose-réponse sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium (0,6, 0,9, 1,0 et 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium avec ou sans doses d'entretien) ainsi que sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par vécuronium (0,1 mg/kg de bromure de vécuronium avec ou sans doses d'entretien) à différents délais et différents niveaux de blocage. Dans ces études, une relation dose-réponse évidente a été observée.

Efficacité et sécurité cliniques :

Le sugammadex peut être administré à différents moments après l'administration de bromure de vécuronium ou de rocuronium.

Décurarisation de routine – bloc neuromusculaire profond :

Dans une étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium et la réapparition de 1 ou 2 réponses au CPT, les patients ont reçu soit 4 mg/kg de sugammadex soit 70 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé. Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 a été le suivant :

Tableau 3 : Délai (en minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 au cours d'un bloc neuromusculaire profond (1 à 2 réponses au CPT) induit par rocuronium ou vécuronium

Curarisant	Schéma thérapeutique	
	Sugammadex (4 mg/kg)	Néostigmine (70 µg/kg)
Rocuronium		
N	37	37
Médiane (minutes)	2,7	49,0
Fourchette	1,2-16,1	13,3-145,7
Vécuronium		
N	47	36
Médiane (minutes)	3,3	49,9
Fourchette	1,4-68,4	46,0-312,7

Décurarisation de routine – bloc neuromusculaire modéré :

Dans une autre étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium.

Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, à la réapparition de T_2 , les patients ont reçu soit 2 mg/kg de sugammadex soit 50 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé. Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 a été le suivant :

Tableau 4 : Délai (en minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T_2 et la récupération d'un rapport T_4/T_1 à 0,9 après administration de rocuronium ou de vécuronium

Curarisant	Schéma thérapeutique	
	Sugammadex (2mg/kg)	Néostigmine (50 µg/kg)
Rocuronium		
N	48	48
Médiane (minutes)	1,4	17,6
Fourchette	0,9-5,4	3,7-106,9
Vécuronium		
N	48	45
Médiane (minutes)	2,1	18,9
Fourchette	1,2-64,2	2,9-76,2

La décurarisation par sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par rocuronium a été comparée à la décurarisation par néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par cisatracurium.

A la réapparition de T₂, une dose de 2 mg/kg de sugammadex ou de 50 µg/kg de néostigmine a été administrée.

La décurarisation par sugammadex du bloc neuromusculaire induit par rocuronium a été plus rapide que la décurarisation par néostigmine du bloc neuromusculaire induit par cisatracurium :

Tableau 5 : Délai (en minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T₂ et la récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9 après administration de rocuronium ou de cisatracurium

Curarisant	Schéma thérapeutique	
	Rocuronium et sugammadex (2 mg/kg)	Cisatracurium et néostigmine (50 µg/kg)
Rocuronium		
N	34	39
Médiane (minutes)	1,9	7,2
Fourchette	0,7-6,4	4,2-28,2

Décurarisation immédiate :

Le délai de récupération d'un bloc neuromusculaire induit par succinylcholine (1 mg/kg) a été comparé au délai de récupération induite par sugammadex (16 mg/kg, 3 minutes après) d'un bloc neuromusculaire induit par rocuronium (1,2 mg/kg).

Tableau 6 : Délai (en minutes) entre l'administration de rocuronium et de sugammadex ou l'administration de succinylcholine et une récupération de 10 % de T₁.

Curarisant	Schéma thérapeutique	
	Rocuronium et sugammadex (16 mg/kg)	Succinylcholine (1 mg/kg)
N	55	55
Médiane (minutes)	4,2	7,1
Fourchette	3,5-7,7	3,7-10,5

Dans une analyse de données regroupées, les délais de récupération suivants ont été rapportés, dans le cas d'une administration de 16 mg/kg de sugammadex après administration de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium :

Tableau 7 : Délai (en minutes) entre l'administration de sugammadex 3 minutes après le rocuronium et la récupération d'un rapport T₄/T₁ à 0,9, 0,8 ou 0,7

	T ₄ /T ₁ à 0,9	T ₄ /T ₁ à 0,8	T ₄ /T ₁ à 0,7
N	65	65	65
Médiane (minutes)	1,5	1,3	1,1
Fourchette	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuffisance rénale :

Deux études en ouvert ont comparé l'efficacité et la sécurité du sugammadex chez les patients en chirurgie avec ou sans insuffisance rénale sévère. Dans l'une de ces études, le sugammadex a été administré après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium à réapparition de 1 à 2 réponses au CPT (4 mg/kg ; N = 68). Dans l'autre étude, le sugammadex a été administré à réapparition de T₂ (2 mg/kg ; N = 30). La récupération du bloc neuromusculaire a été légèrement plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que chez les patients exempts d'insuffisance rénale. Dans ces études, aucun bloc neuromusculaire résiduel ni aucune récurrence du bloc neuromusculaire n'a été rapporté chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Patients atteints d'obésité morbide :

Une étude menée chez 188 patients ayant reçu un diagnostic d'obésité morbide a évalué le délai de récupération après un bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par rocuronium ou vécuronium. En fonction du degré de bloc neuromusculaire, les patients ont reçu 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugammadex dosé selon leur poids corporel réel ou selon leur poids corporel idéal,

de manière randomisée et en double aveugle. Regroupé par profondeur du bloc et par curarisant, le délai médian jusqu'à la récupération d'un train-de-quatre $\geq 0,9$ a été statistiquement significativement plus rapide ($p < 0,0001$) chez les patients ayant reçu une dose en fonction du poids corporel réel (1,8 minutes) que chez les patients ayant reçu une dose en fonction du poids corporel idéal (3,3 minutes).

Population pédiatrique :

De 2 à < 17 ans :

Une étude réalisée chez 288 patients âgés de 2 à moins de 17 ans a évalué la sécurité et l'efficacité du sugammadex par rapport à celles de la néostigmine en tant qu'agent de décurarisation en cas de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. La récupération après un bloc modéré à un rapport TOF $\geq 0,9$ était significativement plus rapide dans le groupe sugammadex 2 mg/kg que dans le groupe néostigmine (moyenne géométrique de 1,6 minute pour le sugammadex 2 mg/kg et de 7,5 minutes pour la néostigmine, rapport des moyennes géométriques de 0,22 ; IC à 95 % : [0,16 ; 0,32] ; $p < 0,0001$). L'administration de 4 mg/kg de sugammadex a permis d'obtenir une décurarisation après un bloc profond, avec une moyenne géométrique de 2,0 minutes, de manière similaire aux résultats observés chez les adultes. Ces effets étaient observés de manière constante pour toutes les cohortes d'âges étudiées (de 2 à < 6 ans ; de 6 à < 12 ans ; de 12 à < 17 ans) pour le rocuronium et le vécuronium. Voir rubrique 4.2.

De la naissance à < 2 ans :

Un essai mené chez 145 patients de la naissance à < 2 ans a étudié la sécurité et l'efficacité du sugammadex versus la néostigmine comme un agent de décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le temps de récupération neuromusculaire après un bloc modéré était significativement plus rapide ($p = 0,0002$) chez les participants ayant reçu 2 mg/kg de sugammadex par rapport à ceux ayant reçu la néostigmine (médiane de 1,4 minute pour le sugammadex 2 mg/kg et de 4,4 minutes pour la néostigmine ; hazard ratio = 2,40, IC à 95 % : 1,37, 4,18). Le sugammadex 4 mg/kg a permis une récupération neuromusculaire rapide après un bloc profond avec une médiane de 1,1 minute. Ces effets étaient cohérents pour toutes les cohortes d'âge étudiées (de la naissance à 27 jours ; de 28 jours à < 3 mois ; de 3 mois à < 6 mois et de 6 mois à < 2 ans). Voir rubrique 4.2.

Patients atteints d'une maladie systémique sévère :

Une étude menée chez 331 patients qui ont été classés ASA 3 ou 4 a évalué l'incidence des arythmies liées au traitement (bradycardie sinusale, tachycardie sinusale ou autres arythmies cardiaques) après l'administration de sugammadex.

Chez les patients ayant reçu du sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 16 mg/kg), l'incidence des arythmies liées au traitement était généralement similaire à celle observée avec néostigmine (50 µg/kg jusqu'à une dose maximale de 5 mg) + glycopyrrolate (10 µg/kg jusqu'à une dose maximale de 1 mg). Le profil de sécurité chez les patients de classe ASA 3 et 4 était généralement similaire à celui des patients adultes dans les études regroupées de Phase I à III. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Voir rubrique 4.8.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ont été calculés à partir de la somme totale des concentrations de sugammadex libre et de sugammadex lié sous forme de complexes. Chez les patients anesthésiés, les paramètres pharmacocinétiques tels que la clairance et le volume de distribution sont supposés être identiques pour le sugammadex libre et le sugammadex lié sous forme de complexes.

Distribution :

Le volume de distribution du sugammadex observé à l'état d'équilibre est d'environ 11 à 14 litres chez les patients adultes présentant une fonction rénale normale (d'après une analyse pharmacocinétique conventionnelle non compartimentale). Des études *in vitro* sur des échantillons de plasma sanguin et de sang total de sujets masculins ont montré que ni le

sugammadex, ni les complexes de sugammadex et de rocuronium ne se lient aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes.

Administré en bolus IV, le sugammadex présente une cinétique linéaire dans la fourchette posologique de 1 à 16 mg/kg.

Métabolisme :

Au cours d'études précliniques et cliniques, aucun métabolite du sugammadex n'a été observé, et seule une excrétion rénale du produit sous forme inchangée a été rapportée comme voie d'élimination.

Elimination :

Chez les patients adultes anesthésiés présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du sugammadex est d'environ 2 heures et la clairance plasmatique estimée est d'environ 88 ml/min. Une étude d'équilibre de masse a démontré que > 90 % de la dose est éliminée dans les 24 heures. Au total, 96 % de la dose sont éliminés dans l'urine, dont au moins 95 % sous forme inchangée. Moins de 0,02 % de la dose est excrété dans les fèces ou par l'air expiré. L'administration du sugammadex à des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'élimination rénale du rocuronium sous forme liée.

Populations particulières :

Insuffisance rénale et âge :

Dans une étude pharmacocinétique comparant les patients présentant une insuffisance rénale sévère aux patients présentant une fonction rénale normale, les taux plasmatiques de sugammadex ont été similaires pendant la première heure après l'administration, puis ont diminué plus rapidement dans le groupe témoin. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'exposition totale au sugammadex a été prolongée, résultant en une exposition 17 fois plus importante. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, de faibles concentrations de sugammadex ont été détectables pendant au moins 48 heures suivant l'administration.

Dans une deuxième étude ayant comparé des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère à des patients présentant une fonction rénale normale, la clairance du sugammadex a progressivement diminué et la $t_{1/2}$ a été progressivement prolongée avec la diminution de la fonction rénale. L'exposition était 2 fois et 5 fois plus élevée, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les concentrations de sugammadex n'étaient plus détectables au-delà de 7 jours suivant l'administration.

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sugammadex stratifiés selon l'âge et la fonction rénale

Caractéristiques des patients sélectionnés				Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV*%)		
Caractéristiques démographiques Âge Poids corporel	Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)			Clairance (mL/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Demi-vie d'élimination (h)
Adulte	Normale		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 ans 75 kg	Insuffisance rénale	Légère	50	48 (28)	15	4.1 (25)
		Modérée	30	29 (28)	15	7.0 (26)
		Sévère	10	8.9 (27)	16	23 (27)
Sujets âgé	Normale		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 ans 75 kg	Insuffisance rénale	Légère	50	48 (27)	15	4.1 (25)
		Modérée	30	29 (26)	15	6.9 (25)
		Sévère	10	8.9 (28)	16	23 (27)
Adolescent	Normale		95	71 (27)	10	2,0 (23)

15 ans 56 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	48 29 9,5	41 (28) 25 (28) 7.4 (28)	11 12 12	3.8 (25) 6.3 (25) 22 (28)
Période intermédiaire de l'enfance	Normale		60	39 (29)	5.8	2.1 (24)
9 ans 28 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	30 18 6,0	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4,0 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Petite enfance	Normale		37	22 (26)	3.4	2.1 (24)
3,5 ans 15 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	18 11 3,7	11 (28) 6,1 (27) 1,6 (27)	3.5 3.6 3.7	4,2 (25) 7,6 (27) 28 (27)
Enfant en bas âge	Normale		28	16 (28)	2.5	2.1 (24)
1,5 ans 11 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	14 8.4 2.8	7.6 (28) 4.2 (28) 1.1 (27)	2.5 2.6 2.6	4.4 (26) 7.9 (28) 29 (27)
Nourrisson	Normale		21	12 (28)	1.8	2.2 (24)
6 mois 7,9 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	11 6.4 2.1	5.4 (27) 2.9 (26) 0.76 (28)	1.9 1.9 1.9	4.6 (26) 8.3 (26) 32 (27)
Nouveau-né	Normale		13	13 (28)	1.1	1.3 (22)
15 jours 3,8 kg	Insuffi- sance rénale	Légère Modérée Sévère	6.4 3.9 1.3	5.7 (26) 3.1 (27) 0.77 (27)	1.1 1.1 1.1	2.7 (23) 4.8 (26) 18 (26)

*CV = coefficient de variation

Sexe :

Aucune différence liée au sexe n'a été observée.

Origine ethnique :

Dans une étude chez des sujets sains japonais et caucasiens, aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques. Les données limitées ne montrent pas de différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques dans les populations noires ou afro-américaines.

Poids corporel :

Une analyse pharmacocinétique d'une population de patients adultes et âgés n'a montré aucune relation cliniquement significative entre la clairance ou le volume de distribution et le poids corporel.

Obésité :

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'obésité morbide, des doses de 2 mg/kg et 4 mg/kg de sugammadex ont été administrées selon le poids corporel réel (n = 76) ou selon le poids corporel idéal (n = 74). L'exposition au sugammadex a augmenté de manière dose-dépendante et linéaire après l'administration selon le poids corporel réel ou le poids corporel idéal. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques entre les patients atteints d'obésité morbide et la population générale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, des fonctions de reproduction, de tolérance locale ou de compatibilité sanguine, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez les espèces animales utilisées dans les études précliniques, le sugammadex a été rapidement éliminé, bien qu'un résidu de sugammadex ait été observé dans les os et les dents de jeunes rats. Des études précliniques chez des rats, jeunes adultes et matures, ont montré que le sugammadex n'a pas de conséquence néfaste sur la couleur des dents ou la qualité osseuse, la structure osseuse, ou le métabolisme osseux. Le sugammadex n'a pas d'effet sur la guérison des fractures et le remodelage osseux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Une incompatibilité physique a été rapportée avec le vérapamil, l'ondansétron et la ranitidine.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture et la dilution, la solution conserve sa stabilité chimique et physique pendant

48 heures à une température comprise entre 2 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de 2 ml ou 5 ml de solution, munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une capsule en aluminium avec opercule amovible en plastique.

Présentations : 10 flacons de 2 ml ou 10 flacons de 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le sugammadex peut être injecté dans la ligne de perfusion intraveineuse d'une perfusion en cours avec les solutions intraveineuses suivantes : chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), glucose à 50 mg/ml (5 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) et glucose à 25 mg/ml (2,5 %), solution

de lactate de Ringer, solution de Ringer, glucose à 50 mg/ml (5 %) dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La ligne de perfusion doit être correctement rincée (par ex. avec du chlorure de sodium à 0,9 %) entre l'administration de sugammadex et d'autres médicaments.

Utilisation dans la population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques, le sugammadex peut être dilué à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à une concentration de 10 mg/ml (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sugammadex Aspen 100 mg/ml solution injectable (2 ml)	BE661265
Sugammadex Aspen 100 mg/ml solution injectable (5 ml)	BE661266

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 avril 2023.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2026