1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sugammadex Baxter 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(s) à effet notoire :
Contient jusqu'à 9,2 mg/ml de sodium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide et incolore à légèrement jaunâtre-brunâtre.
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 un bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium.

Population pédiatrique: le sugammadex est recommandé uniquement pour la décurarisation en routine après un 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 doit être administré exclusivement par un anesthésiste ou sous sa surveillance.
L'utilisation d'une méthode appropriée de monitorage neuromusculaire est recommandée pour surveiller la récupération suite au bloc neuromusculaire (voir rubrique 4.4).
La dose de sugammadex recommandée dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser.
La dose recommandée est indépendante du protocole anesthésique.
Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser différents degrés de bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium:

Adultes

Décurarisation en routine:

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée après la réapparition d'au moins 1 ou 2 réponses au compte post-tétanique (PTC) suite à un bloc neuromusculaire induit par rocuronium ou vécuronium. Le délai médian de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 est alors d'environ 3 minutes (voir rubrique 5.1).
Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée si la récupération spontanée s'est manifestée au moins par la réapparition de la 2e réponse au train-de-quatre (T_2) après un bloc induit par rocuronium ou vécuronium. Le délai médian de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 est alors d'environ 2 minutes (voir rubrique 5.1).

L'utilisation des doses recommandées pour une décurarisation en routine résulte en un délai médian de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 légèrement plus court pour les blocs neuromusculaires induits par rocuronium que pour les blocs neuromusculaires induits par vécuronium (voir rubrique 5.1).

Décurarisation immédiate après un bloc induit par rocuronium:
En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après administration de rocuronium, la dose recommandée de sugammadex est de 16 mg/kg. Lors de l'administration de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium, le délai médian attendu de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 est d'environ 1,5 minute (voir rubrique 5.1).
Il n'existe aucune donnée en faveur de l'administration de sugammadex pour une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par vécuronium.

Nouvelle administration de sugammadex:
Dans le cas exceptionnel d'une récurrence 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, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de 4 mg/kg de sugammadex. Après l'administration de cette seconde dose de sugammadex, le patient devra être étroitement surveillé afin de s'assurer d'une récupération complète et stable de la fonction neuromusculaire.

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après le sugammadex:
Pour les délais à observer avant une nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation par sugammadex, voir rubrique 4.4.

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Insuffisance rénale:
L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec ou sans dialyse [CLCr < 30 ml/min]) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Les études réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas apporté de données de sécurité suffisantes pour étayer l'utilisation du sugammadex chez ces patients (voir également rubrique 5.1).
Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min et < 80 ml/min): les doses recommandées sont les mêmes que chez les adultes sans insuffisance rénale.

Patients âgés:
Après administration de sugammadex à la réapparition de la 2e réponse au train-de-quatre (T_2) suite à un bloc neuromusculaire induit par rocuronium, le délai médian de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 a été de 2,2 minutes chez l'adulte (18-64 ans), de 2,6 minutes chez le patient âgé (65-74 ans) et de 3,6 minutes chez le patient très âgé (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération chez le sujet âgé soient plus longs que chez l'adulte, aucune adaptation de la dose de sugammadex n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 4.4).

Patients obèses:

Chez les patients obèses, y compris ceux qui présentent une obésité morbide (indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m^2), la dose de sugammadex doit être calculée en fonction du poids corporel réel. Les doses de sugammadex recommandées chez ces patients sont les mêmes que pour la population adulte.
Insuffisance hépatique:
Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique sévère ou accompagnée d'une coagulopathie, des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation du sugammadex est envisagée (voir rubrique 4.4).
Insuffisance hépatique légère à modérée : le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Population pédiatrique (de la naissance à 17 ans)

Pour la population pédiatrique, Sugammadex Baxter 100 mg/ml peut être dilué à 10 mg/ml pour une dose plus précise (voir rubrique 6.6).

Décurarisation en routine:
Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée pour une décurarisation faisant suite à un bloc neuromusculaire induit par rocuronium après réapparition d'au moins 1 ou 2 réponses au PTC.

Une dose de 2 mg/kg est recommandée pour une décurarisation faisant suite à 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
Voie intraveineuse.
Le sugammadex doit être administré par voie intraveineuse en bolus unique. L'injection en bolus doit être rapide, en 10 secondes, et doit s'effectuer dans un cathéter intraveineux déjà en place (voir rubrique 6.6). Dans les études cliniques, le sugammadex a été uniquement administré 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 à la pratique habituelle après un bloc neuromusculaire, il est recommandé de surveiller le patient au cours de la période post-opératoire immédiate pour détecter la survenue éventuelle d'évènements indésirables, tels qu'une récurrence du bloc neuromusculaire.

Surveillance de la fonction respiratoire au cours de la récupération :
L'utilisation d'une assistance ventilatoire est obligatoire jusqu'au retour d'une respiration spontanée efficace après décurarisation du bloc neuromusculaire. Même si la récupération du bloc neuromusculaire est complète, d'autres médicaments utilisés en période péri- et postopératoire peuvent déprimer la fonction respiratoire, c'est pourquoi une ventilation assistée peut continuer à 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 menées chez des patients traités par rocuronium ou vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée calculée en fonction de la profondeur du bloc neuromusculaire, l'incidence observée de récurrence du bloc neuromusculaire était de 0,20 %, sur la base d'un monitorage neuromusculaire ou des signes cliniques. L'administration de doses inférieures aux doses recommandées peut conduire à un risque accru de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation initiale, et est donc à éviter (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets sur l'hémostase :
Dans une étude menée chez des volontaires, les doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont entraîné une augmentation maximale moyenne du temps de céphaline activée (TCA) de 17 et 22 %, respectivement, et du taux de prothrombine (TP)/International Normalised Ratio (INR) de 11 et 22 %, respectivement. Ces légères augmentations du TCA et du TP (INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes). D'après les informations disponibles dans la base de données cliniques (N = 3519) et d'après une étude spécifique menée chez 1184 patients opérés 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 postopératoires.

Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les antivitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences *in vitro*. Cette interaction pharmacodynamique n'est pas cliniquement significative chez les patients recevant un traitement anticoagulant prophylactique postopératoire de routine. Des précautions doivent être prises au moment de décider d'administrer du sugammadex chez les patients recevant un traitement anticoagulant pour une maladie préexistante ou une comorbidité.

Une augmentation du risque hémorragique ne peut être exclue chez les patients :
- présentant des déficits héréditaires en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K;
- présentant des coagulopathies préexistantes;
- 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.

Si, d'un point de vue médical, il est nécessaire d'administrer du sugammadex à ces patients, l'anesthésiste devra déterminer si les bénéfices sont supérieurs au risque de complications hémorragiques en tenant compte des antécédents d'épisodes hémorragiques du patient et du type de chirurgie prévue. Si le sugammadex est administré à ces patients, il est recommandé de surveiller les paramètres de l'hémostase et de la coagulation.

Délai nécessaire avant une nouvelle administration de curares après décurarisation par sugammadex:

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

Délai minimum nécessaire	Curare 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'instauration du bloc neuromusculaire peut être retardée jusqu'à 4 minutes environ, et la durée du bloc neuromusculaire peut être raccourcie jusqu'à 15 minutes environ après une nouvelle administration de 1,2 mg/kg de rocuronium dans les 30 minutes suivant l'administration de sugammadex.

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

Nouvelle 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 l'instauration d'un bloc neuromusculaire est nécessaire avant la fin du délai recommandé, un **curare non stéroïdien** devra être utilisé. L'action du curare dépolarisant peut être plus lente que prévue, car une partie importante des récepteurs nicotiniques postjonctionnels peut encore être occupée par le curare.

Insuffisance rénale :
Le sugammadex n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris chez ceux qui ont besoin d'une dialyse (voir rubrique 5.1).

Anesthésie légère :
Dans les études cliniques, des signes d'anesthésie légère (mouvement, toux, grimaces et succion de la sonde endotrachéale) ont été occasionnellement observés après la décurarisation par sugammadex réalisée volontairement à mi-anesthésie.
En cas de décurarisation en cours d'anesthésie, des doses supplémentaires d'anesthésiques et/ou d'opiacés devront être administrées si besoin.

Bradycardie marquée :
De rares cas de bradycardie marquée ont été observés dans les minutes suivant l'administration de sugammadex pour décurarisation. La bradycardie peut parfois conduire à un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.8). L'évolution des paramètres hémodynamiques des patients doit être étroitement surveillée pendant et après la décurarisation. Un traitement par agents anticholinergiques, tels que l'atropine, doit être administré en cas de bradycardie cliniquement significative.

Insuffisance hépatique :
Le sugammadex n'est ni métabolisé ni excrété par le foie; par conséquent, aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique sévère devra être envisagé avec grande précaution. En cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, se reporter aux 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.

Décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares autres que le rocuronium ou le vécuronium:
Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares **non stéroïdiens** tels que la succinylcholine ou les benzylisoquinolines.
Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares **stéroïdiens** autres que le rocuronium ou le vécuronium, car il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité étayant une telle utilisation. Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du sugammadex pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par pancuronium ; cependant, l'utilisation du sugammadex est déconseillée dans cette situation.

Bloc neuromusculaire prolongé :
Certains états associés à un allongement du temps de circulation tels qu'une pathologie cardiaque, un âge avancé (voir rubrique 4.2 pour les délais de récupération chez le sujet âgé) ou un état œdémateux (par exemple, insuffisance hépatique sévère) peuvent engendrer des temps de récupération plus longs.

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

Sodium :
Ce médicament contient jusqu'à 9,2 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par 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 la liaison entre le sugammadex et d'autres médicaments, sur des expérimentations non cliniques, sur des études cliniques ainsi que sur des données de modélisation prenant en compte les effets pharmacodynamiques des curares et les interactions pharmacocinétiques entre les curares et le sugammadex. Sur la base de ces données, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :
Concernant le torémifène et l'acide fusidique, la possibilité d'interactions par déplacement ne peut être exclue (aucune interaction par fixation cliniquement significative n'est attendue).
Concernant les contraceptifs hormonaux, une interaction par fixation cliniquement significative ne peut 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. Par conséquent, une récurrence du bloc neuromusculaire pourrait être observée. Dans ce cas, le patient devra être placé sous ventilation assistée. L'administration du médicament suspecté d'entraîner ce déplacement devra être arrêtée en cas de perfusion. Si une interaction par déplacement est attendue, les patients devront être attentivement surveillés afin de déceler les signes de récurrence du bloc neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après administration parentérale d'un autre médicament dans les 7,5 heures suivant l'administration du sugammadex.

Torémifène :
Le torémifène possède une affinité de liaison relativement élevée avec le sugammadex et peut être présent à des concentrations plasmatiques relativement élevées. Lorsqu'il est administré, le vécuronium ou le rocuronium peuvent être déplacés du complexe formé avec le sugammadex. Les praticiens doivent être avertis que le délai de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 peut par conséquent être plus long chez les patients ayant reçu du torémifène le jour même de l'intervention.

Administration intraveineuse d'acide fusidique :
L'utilisation d'acide fusidique en préopératoire peut augmenter le délai de récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9. Aucune récurrence du bloc neuromusculaire n'est attendue en période postopératoire, étant donné que la perfusion d'acide fusidique est administrée sur plusieurs heures et que son taux sanguin s'accumule sur 2 à 3 jours. Pour la nouvelle administration de sugammadex, voir rubrique 4.2.

Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (interactions par fixation) :
Après administration de sugammadex, l'efficacité de certains médicaments peut être réduite par diminution de leur concentration plasmatique libre. Dans ce cas, il est conseillé au praticien

d'envisager une nouvelle 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 :
Lors de l'administration de 4 mg/kg de sugammadex en concomitance avec un progestatif, l'exposition au progestatif peut être réduite (34 % de l'ASC) en raison des interactions entre les produits ; cette diminution est comparable à celle observée en cas de prise d'un contraceptif oral 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 injection de sugammadex peut être considérée comme équivalente à l'oubli d'une dose de contraceptif stéroïdien **oral** quotidien (combiné ou progestatif uniquement). Lorsque le sugammadex est administré le même jour que la prise d'un contraceptif oral, se reporter aux instructions données en cas d'oubli de prise dans la notice du contraceptif oral. Dans le cas de contraceptifs hormonaux **administrés autrement que par voie orale,** la patiente devra utiliser en complément une autre méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivants et se reporter aux instructions données dans la notice du médicament concerné.

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 postopératoire, il convient de surveiller attentivement la récurrence possible du bloc neuromusculaire. Pour connaître la liste des médicaments spécifiques potentialisant le bloc neuromusculaire, se reporter aux notices du rocuronium ou du vécuronium. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire, il pourra être nécessaire de placer le patient sous ventilation assistée et de lui administrer une autre dose de sugammadex (voir rubrique 4.2).

Interférences avec les analyses biologiques :
De manière générale, le sugammadex n'interfère pas avec les analyses biologiques, avec l'éventuelle exception du dosage de la progestérone sérique. Une interférence avec cette analyse est observée à des concentrations plasmatiques de 100 microgrammes/ml de sugammadex (pic de concentration plasmatique après injection d'un bolus de 8 mg/kg).

Dans une étude menée chez des volontaires, les doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont entraîné une augmentation maximale moyenne du TCA de 17 et 22 %, respectivement, et du TP (INR) de 11 et 22 %, respectivement. Ces légères augmentations du TCA et du TP (INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes).
Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les antivitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences *in vitro* (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été formellement réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte ainsi que les mises en garde mentionnées en rubrique 4.4 s'appliquent également à la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Aucune donnée clinique relative à l'utilisation du sugammadex chez la femme enceinte n'est disponible.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou 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 effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du sugammadex dans le lait. L'absorption orale des cyclodextrines est faible et aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité après administration d'une dose unique de sugammadex à la femme qui allaite.
La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le sugammadex en prenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

Sugammadex Baxter n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Sugammadex Baxter est coadministré avec des curares et des anesthésiques chez les patients opérés. Les causes des événements indésirables sont donc difficiles à évaluer.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients opérés étaient les suivants: toux, complications respiratoires liées à l'anesthésie, complications anesthésiques, hypotension liée à l'intervention et complications liées à l'intervention (fréquent [≥ 1/100, < 1/10]).

Tableau 2 : Liste tabulée des effets indésirables
La tolérance du sugammadex a été évaluée chez 3 519 sujets uniques à partir d'une base de données de tolérance regroupant les études de phase I à III. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les études contrôlées contre placebo menées chez des sujets recevant des anesthésiques et/ou des curares (1 078 sujets ayant reçu du sugammadex et 544 ayant reçu un placebo) :
[très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000)]

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables (Termes préférentiels)**
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 à l'intervention	Fréquent	Complications respiratoires liées à l'anesthésie Complications anesthésiques (voir rubrique 4.4) Hypotension liée à l'intervention Complications liées à l'intervention

Description de certains effets indésirables
Réactions d'hypersensibilité au médicament :
Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, se sont produites chez certains patients et volontaires (pour plus d'informations concernant les volontaires, voir le paragraphe ci-dessous « Informations obtenues chez des volontaires sains »). Dans les études cliniques menées chez des patients opérés, ces réactions ont été rapportées peu fréquemment; la fréquence signalée dans le cadre de la pharmacovigilance est inconnue.
Ces réactions comprenaient aussi bien des réactions cutanées isolées que des réactions systémiques graves (à savoir anaphylaxie, choc anaphylactique). Elles se sont produites chez des patients qui n'avaient pas été préalablement exposés au sugammadex.
Les symptômes associés à ces réactions peuvent inclure: bouffées de chaleur, urticaire, éruption cutanée érythémateuse, hypotension (sévère), tachycardie, gonflement de la langue, gonflement du pharynx, bronchospasme et événements pulmonaires obstructifs. Les réactions d'hypersensibilité sévère peuvent être d'issue fatale.

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

Complications respiratoires liées à l'anesthésie :
Les complications respiratoires liées à l'anesthésie étaient, notamment: cabrade contre la sonde endotrachéale, toux, cabrade modérée, réaction d'éveil pendant la chirurgie, toux au cours de la procédure d'anesthésie ou pendant la chirurgie, ou respiration spontanée du patient liée à la procédure d'anesthésie.

Complications anesthésiques :
Il s'agit de restaurations de la fonction neuromusculaire, comportant des mouvements d'un membre ou du corps ou une toux pendant l'anesthésie ou la chirurgie, des grimaces ou une succion de la sonde endotrachéale. Voir rubrique 4.4 « Anesthésie légère ».

Complications liées à l'intervention :
Les complications liées à l'intervention étaient, notamment : toux, tachycardie, bradycardie, mouvements et augmentation de la fréquence cardiaque.

Bradycardie marquée :
Les données de pharmacovigilance indiquent que des cas isolés de bradycardie marquée et de bradycardie avec arrêt cardiaque ont été observés dans les minutes suivant l'administration de sugammadex (voir rubrique 4.4).

Récurrence du bloc neuromusculaire :
Dans les études cliniques menées chez des patients traités par rocuronium ou vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée calculée en fonction de la profondeur du bloc neuromusculaire (N = 2 022), l'incidence observée de récurrence du bloc neuromusculaire était de 0,20 %, sur la base d'un monitorage neuromusculaire ou des signes cliniques (voir rubrique 4.4).

Informations obtenues chez des 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 insu par un comité. L'incidence des cas avérés d'hypersensibilité était de 1,3 % pour le groupe placebo, de 6,6 % pour le groupe sugammadex 4 mg/kg et de 9,5 % pour le groupe sugammadex 16 mg/kg. Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie dans les groupes placebo et sugammadex 4 mg/kg. Un unique cas avéré d'anaphylaxie a été observé après la première dose de sugammadex 16 mg/kg (incidence de 0,7 %). L'augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hypersensibilité avec des doses répétées de sugammadex n'a pas été démontrée. Dans une précédente étude au schéma identique, trois cas avérés d'anaphylaxie ont été observés, tous trois suite à l'administration de sugammadex 16 mg/kg (incidence de 2,0 %).
Dans la base de données regroupant les études de phase I, les effets indésirables (EI) considérés comme fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) ou très fréquents (≥ 1/10) et dont la fréquence est plus élevée chez les sujets traités par sugammadex que chez ceux recevant le placebo sont, notamment : 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 complémentaires concernant des populations particulières

Patients présentant des troubles pulmonaires :
Dans le cadre de la pharmacovigilance et dans un essai clinique mené chez des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, le bronchospasme a été signalé comme étant un évènement indésirable possiblement lié au sugammadex. 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

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

Patients présentant une obésité morbide

Dans un essai clinique spécifiquement mené chez des patients présentant une obésité morbide, le profil de tolérance était généralement semblable 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 un essai clinique mené chez des patients ayant un score de 3 ou 4 au classement de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (patients atteints d'une maladie systémique grave ou patients atteints d'une maladie systémique mettant en jeu le pronostic vital), le profil de tolérance était généralement semblable à celui observé chez l'adulte 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:

Belgique
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

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, un cas de surdosage accidentel après administration de 40 mg/kg de sugammadex a été rapporté sans aucun effet indésirable significatif. Dans une étude de tolérance chez l'humain, le sugammadex a été administré à des doses allant jusqu'à 96 mg/kg. Aucun effet indésirable dose-dépendant ni effet indésirable grave n'a été rapporté.
Le sugammadex peut être éliminé en effectuant une hémodialyse avec un filtre à haut débit, mais non avec un filtre à bas débit. Les données recueillies dans les études cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de 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. Le sugammadex forme, dans le plasma, un complexe avec le rocuronium ou le vécuronium ; cette interaction entraîne la diminution de la quantité de curare disponible pour liaison aux récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire. On obtient ainsi 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 dans des études dose-réponse 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) et 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 curarisation. Dans ces études, une relation dose-réponse évidente a été observée.

Efficacité et sécurité cliniques :
Le sugammadex peut être administré à différents moments après le bromure de vécuronium ou de rocuronium.

Décurarisation en 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 PTC, les patients ont été randomisés pour recevoir soit 4 mg/kg de sugammadex, soit 70 µg/kg de néostigmine. Les délais entre le début de l'administration de sugammadex ou de néostigmine et la récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Curare	Schéma thérapeutique

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

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

Décurarisation en 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 et la réapparition de T_2, les patients ont été randomisés pour recevoir soit 2 mg/kg de sugammadex, soit 50 µg/kg de néostigmine. Les délais entre le début de l'administration de sugammadex ou de néostigmine et la récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Curare	Schéma thérapeutique	
	Sugammadex (2 mg/kg)	Néostigmine (50 mcg/kg)
Rocuronium N Médiane (minutes) Plage	 48 1,4 0,9-5,4	 48 17,6 3,7-106,9
Vécuronium N Médiane (minutes) Plage	 48 2,1 1,2-64,2	 45 18,9 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. À la réapparition de T_2 une dose de 2 mg/kg de sugammadex ou de 50 µg/kg de néostigmine a été administrée. Le sugammadex a entraîné une décurarisation du bloc neuromusculaire induit par rocuronium plus rapide que celle provoquée par la néostigmine pour décurariser un bloc neuromusculaire induit par cisatracurium.

Tableau 5 : Délai (en minutes) entre l'administration de sugammadex ou de néostigmine à la réapparition de T_2 et la récupération d'un rapport T_4/T_1 de 0,9 après injection de rocuronium ou de cisatracurium

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

Décurarisation immédiate :

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

Tableau 6 : Délai (en minutes) entre l'administration de rocuronium et de sugammadex ou l'administration de succinylcholine et une récupération de 10 % de T_1

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

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

Tableau 7 : Délai (en minutes) entre l'administration de sugammadex 3 minutes après le rocuronium et la récupération d'un rapport T_4/T_1 de 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
Plage	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuffisance rénale :
Dans deux études menées en ouvert, l'efficacité et la sécurité du sugammadex ont été comparées chez des patients opérés présentant une insuffisance rénale sévère et des patients opérés n'en présentant pas. Dans l'une des études, le sugammadex était administré après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium à la réapparition de 1 ou 2 réponses au PTC (4 mg/kg ; N = 68) ; dans l'autre étude, le sugammadex était administré dès la réapparition du T_2 (2 mg/kg ; N = 30). La récupération du bloc neuromusculaire était légèrement plus longue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les patients sans insuffisance rénale. Aucun bloc neuromusculaire résiduel et aucune récurrence du bloc neuromusculaire n'ont été signalés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère dans ces études.

Patients présentant une obésité morbide :
Dans une étude menée chez 188 patients, diagnostiqués comme présentant une obésité morbide, le temps de récupération après un bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par rocuronium ou vécuronium a été évalué. Dans cette étude randomisée en double insu, les patients ont reçu, en fonction du niveau de bloc neuromusculaire, 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugammadex ; la dose a été calculée en fonction du poids corporel réel ou du poids corporel idéal. Regroupé par profondeur du bloc et par curare, le délai médian pour revenir à un rapport train-de-quatre (T4) ≥ 0,9 a été statistiquement significativement plus court ($p < 0,0001$) chez les patients ayant reçu une dose calculée en fonction du poids corporel réel (1,8 minute) que chez les patients ayant reçu une dose calculée en fonction du poids corporel idéal (3,3 minutes).

Population pédiatrique:
De 2 à < 17 ans:
Un essai mené chez 288 patients âgés de 2 à < 17 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.

La récupération après un bloc modéré à un rapport TOF≥ 0,9 était significativement plus rapide dans le groupe ayant reçu le sugammadex 2 mg/kg comparé au groupe ayant reçu la néostigmine (moyenne géométrique de 1,6 minute pour le sugammadex 2 mg/kg et 7,5 minutes pour la néostigmine, rapport des moyennes géométriques de 0,22, IC à 95 % (0,16, 0,32), (p<0,0001)). Le sugammadex 4 mg/kg a permis une décurarisation du bloc profond avec une moyenne géométrique de 2,0 minutes, similaire aux résultats observés chez les adultes. Ces effets étaient cohérents pour toutes les cohortes d'âges étudiées (de 2 à < 6 ; de 6 à < 12 ; 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 :
Dans une étude menée chez 331 patients classés ASA 3 ou 4, l'incidence des arythmies survenues sous traitement (bradycardie sinusale, tachycardie sinusale ou autres arythmies cardiaques) après administration de sugammadex a été étudiée.
Chez les patients recevant du sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 16 mg/kg), l'incidence des arythmies survenues sous traitement était généralement semblable à celle observée avec la 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 tolérance chez les patients classés ASA 3 et 4 était généralement semblable à celui observé chez les 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 lié et libre. 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.

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 (basée sur une analyse pharmacocinétique conventionnelle, non compartimentale). Ni le sugammadex ni le complexe sugammadex-rocuronium ne se lie aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes, comme démontré *in vitro* sur des échantillons de plasma et de sang total prélevés à des sujets humains de sexe masculin. Le sugammadex présente une cinétique linéaire dans la fourchette posologique de 1 à 16 mg/kg lorsqu'il est administré en bolus intraveineux.

Biotransformation :
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.

Élimination :

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 excrétée dans les 24 heures et 96 % de la dose est excrétée dans l'urine, dont au moins 95 % pourraient correspondre au sugammadex sous forme inchangée. L'excrétion avec les fèces ou l'air expiré est inférieure à 0,02 % de la dose. L'administration de 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 des patients présentant une insuffisance rénale sévère à des patients ayant une fonction rénale normale, les taux plasmatiques de sugammadex étaient similaires pendant la première heure après administration; ensuite, ces taux diminuaient plus rapidement dans le groupe témoin. L'exposition totale au sugammadex a été prolongée, conduisant à une exposition 17 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. De faibles concentrations de sugammadex sont détectables au moins pendant les 48 heures suivant l'administration chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.
Dans une deuxième étude comparant des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère à des patients ayant 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 plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et 5 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Les concentrations de sugammadex n'étaient plus détectables au-delà de 7 jours suivant l'administration chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

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

Caractéristiques des patients sélectionnés				**Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV*%)**		
Caractéristiques démographiques Age 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 Modérée Sévère	50 30 10	48 (28) 29 (28) 8,9 (27)	15 15 16	4,1 (25) 7 (26) 23 (27)
Sujet âgé	Normale		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 ans 75 kg	Insuffisance rénale	Légère Modérée Sévère	50 30 10	48 (27) 29 (26) 8,9 (28)	15 15 16	4,1 (25) 6,9 (25) 23 (27)
Adolescent	Normale		95	71 (27)	10	2 (23)
15 ans 56 kg	Insuffisance 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	Insuffisance rénale	Légère Modérée Sévère	30 18 6	21 (27) 12 (28) 3,3 (28)	6,3 6,5 6,7	4 (25) 6,8 (26) 25 (27)
Petite enfance	Normale		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)

Caractéristiques des patients sélectionnés				**Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV*%)**		
Caractéristiques démographiques Age 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)
3,5 ans 15 kg	Insuffisance 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	Insuffisance 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	Insuffisance 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	Insuffisance 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 menée chez des sujets sains japonais et caucasiens, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques. Les données disponibles sont limitées et ne montrent pas de différence des paramètres pharmacocinétiques dans les populations noires ou afro-américaines.

Poids corporel :
Une analyse de pharmacocinétique menée au sein d'une population de patients adultes et de patients âgés n'a montré aucune relation cliniquement significative entre la clairance et le volume de distribution d'une part et le poids corporel d'autre part.

Obésité :
Dans une étude clinique menée chez des patients présentant une obésité morbide, 2 mg/kg et 4 mg/kg de sugammadex ont été administrés, avec une dose calculée en fonction du poids corporel réel (n = 76) ou du poids corporel idéal (n = 74). Après administration, l'exposition au sugammadex a augmenté de manière linéaire et dose-dépendante, 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 présentant une obésité morbide et la population générale.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide chlorhydrique 3,2 % (pour ajustement du pH) et/ou hydroxyde de sodium (pour 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

4 ans

Après première ouverture et dilution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée 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 après ouverture et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml ou 5 ml de solution dans un flacon en verre (type I) fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle scellé par une capsule « flip-off » et un opercule serti en aluminium.
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

Sugammadex Baxter 100 mg/ml peut être injecté dans la ligne de perfusion intraveineuse d'une perfusion en cours avec les solutés intraveineux suivants: 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 %), soluté de Ringer Lactate, soluté 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 exemple, avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml [0,9 %]) entre l'administration de Sugammadex Baxter 100 mg/ml et d'autres médicaments.

Utilisation dans la population pédiatrique
Chez les patients pédiatriques, Sugammadex Baxter 100 mg/ml peut être dilué à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) jusqu'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

Baxter Holding B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE661654 : 2 ml
BE661655 : 5 ml

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

Date de première autorisation: 28/07/2023.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025.