

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTeva-Sugammadex injectable

sugammadex injectable

Solution de 100 mg/mL de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique), pour la voie intraveineuse

Antagoniste sélectif de relaxants musculaires

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
M1B 2K9

Date d'approbation initiale :
Le 06 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 260160

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose oubliée	10
4.6 Acquisition d'images et interprétation.....	10
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation	11
4.8 Dosimétrie des rayonnements	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
6.1 Caractéristiques physiques.....	12
6.2 Irradiation externe.....	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
Généralités	12
7.1 Cas particuliers	16
7.1.1 Grossesse	16

7.1.2	Allaitement.....	16
7.1.3	Enfants	16
7.1.4	Personnes âgées	17
8	EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1	Aperçu des effets indésirables	17
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	18
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	21
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	21
8.4	Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation du produit.....	21
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliments	24
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	24
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	30
14.2	Résultats de l'étude – Adultes	38
14.3	Études de biodisponibilité comparative	44

14.4	Immunogénicité	44
14.5	Essais cliniques – Médicament biologique de référence.....	44
15	MICROBIOLOGIE.....	44
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	44
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	47
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Teva-Sugammadex injectable (sugammadex injectable) est indiqué pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adultes qui doivent subir une intervention chirurgicale.

1.1 Enfants

Enfants (2 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du sugammadex injectable dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Teva-Sugammadex injectable est indiqué pour la décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adolescents et les enfants de 2 ans ou plus qui doivent subir une intervention chirurgicale (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

Enfants (< 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du sugammadex injectable chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été démontrées ; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les patients de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne aucune différence significative sur le plan clinique en matière d'innocuité ou d'efficacité (*voir [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

Teva-Sugammadex injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Des réactions d'hypersensibilité, allant de réactions cutanées isolées à des réactions générales graves (c.-à-d. anaphylaxie ou réactions anaphylactiques), sont survenues chez des personnes ayant déjà été exposées ou non au sugammadex (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)*).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Teva-Sugammadex injectable doit être administré par des professionnels de la santé qualifiés qui connaissent son utilisation, son mode d'action, ses caractéristiques ainsi que les complications des bloqueurs neuromusculaires et des agents décurarisants.

- Teva-Sugammadex injectable peut causer des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie ou des réactions anaphylactoïdes, dès la première exposition ou à la suite d'expositions subséquentes. Les cliniciens doivent prendre les précautions nécessaires en cas de telles réactions (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Teva-Sugammadex injectable doit être administré par des professionnels de la santé qualifiés qui connaissent son utilisation, son mode d'action, ses caractéristiques ainsi que les complications des bloqueurs neuromusculaires et des agents décurarisants.
- La dose et le moment de l'administration de Teva-Sugammadex injectable doivent être déterminés en fonction de la réponse à la stimulation neuromusculaire périphérique et du degré de récupération spontanée qui s'est produite.
- La dose de Teva-Sugammadex injectable recommandée ne dépend pas du protocole d'anesthésie, mais de l'intensité du bloc neuromusculaire à décurariser. Le protocole d'anesthésie peut affecter la récupération de la fonction respiratoire et la décurarisation du bloc neuromusculaire, indépendamment de l'utilisation de Teva-Sugammadex injectable.
- Teva-Sugammadex pour injection ne doit être administré que pour la décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les patients de 2 ans ou plus.
- L'utilisation de Teva-Sugammadex injectable pour décurariser un bloc neuromusculaire induit par d'autres bloqueurs neuromusculaires stéroïdiens n'est pas recommandée. Il ne décurarise pas le bloc induit par des bloqueurs neuromusculaires non stéroïdiens, comme la succinylcholine ou les benzyloisoquinolines (p. ex., atracurium et cisatracurium).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- **Enfants (< 2 ans)** : L'utilisation chez les enfants de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Enfants (2 à 17 ans)** : Comme pour les adultes, la dose est calculée en fonction du poids réel. Chez les enfants et les adolescents (de 2 à 17 ans) :

Une dose de 2 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable est recommandée après la réapparition spontanée de la 2^e réponse au Td4 (T₂), après un bloc neuromusculaire modéré induit par le rocuronium ou le vécuronium.

Une dose de 4,0 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable est recommandée pour la décurarisation d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium si la réapparition

spontanée a atteint au moins 1 ou 2 réponses au compte post-tétanique (CPT), et en l'absence de réponse à la stimulation en Td4 après un bloc neuromusculaire profond.

La décurarisation immédiate chez les enfants n'a pas été étudiée. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise des doses supérieures à 4 mg/kg.

- **Adultes** : Teva-Sugammadex injectable peut être utilisé pour décurariser différentes intensités de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium, tel que défini par l'atteinte d'un rapport T4/T1 de 0,9 à la stimulation par train de quatre (Td4). La dose est calculée en fonction du poids corporel (*voir* [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Une dose de 2,0 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable est recommandée après la réapparition spontanée de la 2^e réponse au Td4 (T₂), après un bloc neuromusculaire modéré induit par le rocuronium ou le vécuronium.

Une dose de 4,0 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable est recommandée pour la décurarisation d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium si la réapparition spontanée a atteint au moins 1 ou 2 réponses au compte post-tétanique (CPT), et en l'absence de réponse à la stimulation en Td4 après un bloc neuromusculaire profond (0 réponse au Td4) induit par le rocuronium ou le vécuronium.

L'administration d'une dose supérieure à 4 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable n'a pas été étudiée et, par conséquent, elle n'est pas recommandée pour la décurarisation courante d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. De plus, il se peut qu'elle soit associée à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité.

Tableau 1 – Guide posologique de Teva-Sugammadex injectable

Bloc neuromusculaire modéré (réapparition de la 2 ^e réponse [T ₂] à la stimulation en Td4)	2 mg/kg
Bloc neuromusculaire profond (1 ou 2 réponses au CPT), 0 réponse au Td4	4 mg/kg

Pour une décurarisation immédiate, une dose de 16 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable n'est recommandée que lorsque l'on doit décurariser d'urgence un bloc neuromusculaire après l'administration d'une dose unique de 1,2 mg/kg de rocuronium pour l'intubation. L'efficacité de la dose de 16 mg/kg de sugammadex injectable pour un tel usage a été étudiée chez des patients devant subir une intervention chirurgicale, en l'absence d'une urgence respiratoire. L'efficacité de la dose de 16 mg/kg de sugammadex injectable après l'administration de vécuronium n'a pas été étudiée (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Cette dose est associée à un risque de 1 à 2 % d'anaphylaxie, ainsi qu'à une fréquence accrue d'autres réactions d'hypersensibilité moins graves survenues lors d'études menées auprès de volontaires sains (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

La décurarisation immédiate chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

Délais d'attente avant la réadministration de bloqueurs neuromusculaires pour l'intubation après la décurarisation par Teva-Sugammadex injectable : Un délai d'attente minimal est nécessaire avant d'administrer un bloqueur neuromusculaire stéroïdien après l'administration de Teva-Sugammadex injectable. Les recommandations relatives à ce délai sont fondées sur une étude clinique menée auprès de volontaires sains et des simulations d'un modèle PK-PD ; la réponse clinique réelle des patients peut varier significativement (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

S'il s'avère nécessaire d'obtenir un bloc neuromusculaire avant la fin du délai recommandé, recourir à un bloqueur neuromusculaire non stéroïdien. Le début d'action du bloqueur neuromusculaire dépolarisant peut être plus lent que prévu, car une fraction importante des récepteurs nicotiques postjonctionnels peut être encore occupée par le bloqueur neuromusculaire.

Le tableau ci-dessous présente le délai d'attente minimal suggéré avant la réadministration de rocuronium et de vécuronium.

Tableau 2 – Réadministration de rocuronium ou de vécuronium après une décurarisation courante (jusqu'à 4 mg/kg de Teva-Sugammadex injectable)

Délai d'attente minimal	Bloqueur neuromusculaire 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

Lorsqu'une dose de 1,2 mg/kg de rocuronium est administrée dans les 30 minutes suivant la décurarisation par Teva-Sugammadex injectable, l'apparition du bloc neuromusculaire peut être retardée jusqu'à environ 4 minutes et sa durée raccourcie jusqu'à environ 15 minutes.

Pour la réadministration du rocuronium ou l'administration de vécuronium après la décurarisation de l'effet induit par le rocuronium avec 16 mg/kg de Teva-Sugammadex pour injection, un délai d'attente de 24 heures est suggéré.

- **Insuffisance rénale** : L'administration de Teva-Sugammadex injectable n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), y compris les patients dialysés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 80 mL/min) les doses sont les mêmes que celles recommandées pour les adultes ne souffrant pas d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Le délai d'attente recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée doit être de 24 heures avant la réadministration d'une dose de 0,6 mg/kg de rocuronium ou de 0,1 mg/kg de vécuronium, après décurarisation avec une dose de Teva-Sugammadex injectable allant jusqu'à 4 mg/kg. Si un délai d'attente plus court est nécessaire, la dose de rocuronium pour obtenir un nouveau bloc neuromusculaire doit être de 1,2 mg/kg.

- **Insuffisance hépatique** : Les doses recommandées pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sont les mêmes que celles recommandées pour les adultes, car Teva-Sugammadex injectable est principalement excrété par les reins. Il est possible que le délai de récupération soit plus long (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, l'hémostase peut être affectée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effet sur l'hémostase](#)).
- **Patients présentant une affection cardiaque** : Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque (p. ex., les patients présentant une cardiopathie ischémique, une insuffisance cardiaque chronique ou une arythmie), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. D'une manière générale, il faut faire preuve de prudence, car ces patients sont plus vulnérables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Patients atteints d'une affection pulmonaire** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des antécédents de complications pulmonaires. D'une manière générale, il faut faire preuve de prudence, car ces patients sont plus vulnérables (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Patients obèses** : Chez les patients obèses, y compris chez les patients atteints d'obésité morbide, la dose de Teva-Sugammadex injectable doit être calculée en fonction du poids corporel réel. Les doses recommandées pour ces patients sont les mêmes que celles recommandées pour les adultes.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Teva-Sugammadex injectable doit être administré par voie intraveineuse en bolus unique. L'injection en bolus doit être administrée rapidement (en 10 secondes) dans un cathéter veineux déjà mis en place. La tubulure intraveineuse doit être bien rincée (p. ex., avec du chlorure de sodium à 0,9 %) entre l'administration de Teva-Sugammadex injectable et celle d'autres médicaments. Il convient d'examiner le cathéter pour déceler tout signe de fuite.

Chez les enfants, Teva-Sugammadex injectable à 100 mg/mL peut être dilué avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à l'obtention d'une concentration de 10 mg/mL pour accroître l'exactitude de la dose administrée. Pour préparer la dose requise, transférer selon une technique aseptique tout le contenu de la fiole à dose unique de 2 mL de Teva-Sugammadex injectable (100 mg/mL) dans une bouteille (ou un sac pour perfusion intraveineuse) contenant 18 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection afin d'atteindre une concentration finale de 10 mg/mL de sugammadex. La solution diluée peut être conservée jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (5 °C) ou à température ambiante (25 °C) ([voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Teva-Sugammadex injectable peut être injecté dans la tubulure d'une perfusion en cours contenant les solutions injectables suivantes :

- Chlorure de sodium à 0,9
- Dextrose à 5 %, Gelofusine
- Chlorure de sodium à 0,45 % et dextrose à 2,5 %
- Lactate de Ringer
- Solution de Ringer
- Lactec, Lactec D et Lactec G
- Hespander
- Veen-F
- Physio 140
- Dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %
- Isolyte P dans du dextrose à 5 %

Teva-Sugammadex injectable ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux, sauf ceux mentionnés ci-dessus.

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

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

4.6 Acquisition d'images et interprétation

Sans objet.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Sans objet.

4.8 Dosimétrie des rayonnements

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Au cours des études cliniques, on a signalé un cas de surdosage accidentel après l'administration d'une dose de 40 mg/kg sans effets indésirables importants. Une étude de tolérance menée chez l'humain a démontré que le sugammadex injectable était bien toléré à des doses allant jusqu'à 96 mg/kg. Teva-Sugammadex injectable peut être éliminé par hémodialyse avec filtre à haut flux, mais non avec filtre à bas flux. D'après les études cliniques, la concentration plasmatique du sugammadex s injectable diminue d'environ 70 % après une séance de dialyse de 3 à 6 heures.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour injection / 100 mg / mL (sous forme de sugammadex sodique)	Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), eau pour injection, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

Teva-Sugammadex injectable se présente sous forme de solution injectable contenant 100 mg/mL de sugammadex sous forme de sugammadex sodique (108,8 mg/mL). Les fioles contiennent une solution claire, incolore à légèrement brun-jaune. Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité, entre 300 et 500 mOsm/kg.

Cent (100) mg/mL de sugammadex équivalent à 108,8 mg/mL de sugammadex sodique et peuvent contenir jusqu'à 7 mg/mL de dérivé mono-hydroxylé.

Chaque fiole de Teva-Sugammadex injectable contient les ingrédients inactifs suivants : acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau pour injection.

La solution injectable de sugammadex est disponible sous forme de fioles à usage unique, en verre hydrolytique résistant de type I JP, USP, Ph. Eur., muni d'un bouchon gris en caoutchouc chlorobutyle. Le bouchon en caoutchouc est maintenu en place avec un opercule de sertissage en aluminium scellé par une capsule « flip-off ». Le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel. Présentation sous forme de boîtes de 10 fioles de 2 mL ou de 5 mL.

Description

Sans objet.

6.1 Caractéristiques physiques

Sans objet.

6.2 Irradiation externe

Sans objet.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.](#)

Généralités

Réactions d'hypersensibilité

Les résultats d'une étude clinique menée auprès de 375 volontaires sains ayant reçu jusqu'à 3 doses de placebo ou de sugammadex indiquent que le sugammadex peut causer des réactions d'hypersensibilité, y compris lors de l'exposition initiale. Les taux observés étaient de 1,3 % (1/76) dans le groupe placebo, de 6,6 % (10/151) dans le groupe sugammadex à la dose de 4 mg/kg et de 9,5 % (14/148) dans le groupe sugammadex à la dose de 16 mg/kg. Un cas d'anaphylaxie (0,7 %, 1/148) a été rapporté chez les patients recevant le traitement à raison de 16 mg/kg. L'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes ont aussi été rapportées après la commercialisation du sugammadex sodique en solution pour injection, y compris à des doses allant de 2 à 4 mg/kg. Les caractéristiques cliniques décrites le plus souvent dans les rapports d'anaphylaxie étaient des symptômes dermatologiques (incluant de l'urticaire, des démangeaisons, de l'érythème, des bouffées vasomotrices ou une éruption cutanée) ; et de l'hypotension importante sur le plan clinique, nécessitant souvent le recours à des vasopresseurs comme assistance circulatoire. De plus, la prolongation de l'hospitalisation et/ou le recours à une assistance respiratoire additionnelle jusqu'à la récupération complète (réintubation, intubation prolongée, ventilation manuelle ou mécanique) ont été notés dans un certain nombre de rapports d'anaphylaxie.

Le mécanisme à l'origine des réactions d'hypersensibilité n'est pas bien compris. Des indicateurs de laboratoire dénotant une réaction à médiation immunitaire spécifique pourraient ou non être présents.

Systeme cardiovasculaire

- Bradycardie marquée

Une bradycardie marquée a été observée quelques minutes après l'administration de sugammadex pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire. Des cas isolés de bradycardie avec arrêt cardiaque ont été signalés (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute modification des paramètres hémodynamiques pendant et après la décurarisation du bloc neuromusculaire. Un traitement avec un anticholinergique comme l'atropine doit être administré en cas de bradycardie importante sur le plan clinique.

- Électrophysiologie cardiaque

Teva-Sugammadex injectable, administré à des doses allant jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée, n'a pas d'effet pertinent sur le plan clinique pour ce qui est de l'intervalle QTc (*voir* [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Fonction hématologique

- Effet sur l'hémostase

Des doses de sugammadex allant jusqu'à 16 mg/kg ont été associées à une augmentation faible ($\leq 25\%$) et transitoire (≤ 1 heure) de certains paramètres de la coagulation, soit le temps de céphaline activée (TCA) et le taux de prothrombine (TP) exprimé en rapport normalisé international (RNI) [TP(RNI)] chez des volontaires sains. Chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale et qui recevaient un anticoagulant, on a observé une augmentation légère et transitoire du TCA et du TP(RNI) avec une dose de 4 mg/kg de sugammadex, qui n'a pas entraîné un risque hémorragique accru par rapport au traitement habituel.

Des expériences *in vitro* ont mis en évidence une augmentation supplémentaire du TCA et du TP(RNI) lorsque le sugammadex était utilisé en association avec les antagonistes de la vitamine K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de faible poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran allant jusqu'à environ 25 % et 50 % à la C_{max} du sugammadex obtenue après l'administration de doses de 4 mg/kg et de 16 mg/kg, respectivement.

Le risque hémorragique n'ayant pas été étudié de façon systématique à des doses de sugammadex plus élevées que 4 mg/kg, les paramètres de la coagulation doivent être étroitement surveillés conformément à la pratique clinique courante chez les patients présentant une coagulopathie connue et chez les patients traités avec un anticoagulant qui reçoivent une dose de sugammadex supérieure à 4 mg/kg.

Fonction hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, le délai de récupération pourrait être prolongé. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique accompagnée d'une

coagulopathie, l'hémostase peut être affectée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique](#)).

Fonction neurologique

- Conduite de véhicules et utilisation de machines
Teva-Sugammadex injectable n'est pas censé avoir d'effet sur la vigilance et la concentration, ni sur la récupération des anesthésiques. La capacité d'un patient à conduire et à faire fonctionner une machine doit être évaluée en vérifiant qu'il a bien récupéré sa force motrice et sa coordination, sa vigilance mentale et sa concentration. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.
- Patients en unité de soins intensifs
L'administration de Teva-Sugammadex injectable chez les patients des unités de soins intensifs n'a pas été étudiée.

Considérations péri-opératoires

- Complication de l'anesthésie
La profondeur de l'anesthésie doit être surveillée attentivement et maintenue chaque fois qu'un relaxant neuromusculaire est administré, ainsi que pendant la décurarisation. En cas de décurarisation d'un bloc neuromusculaire en cours d'anesthésie, il pourrait falloir ajuster le protocole d'anesthésie si indiqué cliniquement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lorsque la décurarisation d'un bloc neuromusculaire a été réalisée en cours d'anesthésie pendant les études cliniques, c'est-à-dire pendant l'évaluation de la décurarisation immédiate, des signes d'anesthésie légère ont été observés à l'occasion (mouvements, toux, grimaces et succion du tube endotrachéal).

L'éveil peropératoire est une complication grave associée à un bloc neuromusculaire excessif, sans analgésie ni sédation adéquates. L'administration excessive de rocuronium ou de vécuronium pourrait masquer les signes d'une anesthésie inadéquate. Sans prise en charge adéquate de la profondeur de l'anesthésie, elle est associée à une fréquence accrue d'éveil peropératoire. Une telle pratique doit être évitée même lorsque Teva-Sugammadex injectable peut être utilisé pour accélérer la décurarisation d'un bloc neuromusculaire profond induit par le rocuronium ou le vécuronium.

Après la décurarisation du bloc neuromusculaire par Teva-Sugammadex injectable, il faut évaluer soigneusement la récupération des effets des anesthésiques, tout en recherchant les signes d'une réaction d'hypersensibilité. Les données d'études cliniques indiquent que la vitesse d'émergence d'une anesthésie peut varier considérablement d'un patient à l'autre, selon les effets résiduels des anesthésiques administrés pendant la chirurgie.

- **Récupération retardée**
Il est possible que le délai de récupération après l'administration de Teva-Sugammadex injectable soit plus long. Les patients doivent être surveillés pour assurer une récupération adéquate. Les états associés à un ralentissement de la circulation sanguine, comme les maladies cardiovasculaires, la vieillesse, l'insuffisance rénale grave ou les œdèmes (p. ex., une insuffisance hépatique grave) peuvent augmenter le délai de récupération.
- **Surveillance de la fonction respiratoire pendant la récupération**
Une assistance ventilatoire aux patients est obligatoire jusqu'à ce qu'une respiration spontanée adéquate soit restaurée après la levée du bloc neuromusculaire. Même si la récupération après le bloc neuromusculaire est complète, d'autres produits médicaux utilisés en période périopératoire et postopératoire peuvent déprimer la fonction respiratoire. Par conséquent, une assistance ventilatoire pourrait encore être nécessaire.
- **Risque de prolongation d'un bloc neuromusculaire**
Lors des études cliniques, un petit nombre de patients ont présenté une réponse retardée ou minime à l'administration du sugammadex injectable. Le respect d'un protocole d'anesthésie adéquat, y compris l'assistance ventilatoire, est impératif jusqu'à ce que le patient ait suffisamment récupéré de l'anesthésie.
- **Risque de récurrence du bloc neuromusculaire**
Les patients doivent être surveillés à cause du risque de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire après l'extubation, une ventilation assistée adéquate doit être fournie. L'administration de doses moins élevées que celles recommandées pourrait entraîner un risque accru de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation initiale ; et n'est donc pas recommandée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance rénale

On sait que le sugammadex injectable est principalement excrété par les reins et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) en raison du manque de renseignements sur l'innocuité en cas d'exposition globale prolongée et accrue chez ces patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les données sur l'effet d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et ≤ 80 mL/min) sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du sugammadex sont tirées d'une étude menée auprès de patients âgés. Bien que la clairance du médicament ait été moindre chez les sujets âgés atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, aucune

différence significative n'a été observée quant à la capacité du sugammadex à inverser l'effet pharmacodynamique du rocuronium. C'est pourquoi aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Chirurgie : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration du sugammadex injectable aux femmes enceintes qui doivent subir une chirurgie.

Travail et accouchement : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration du sugammadex injectable aux femmes lors du travail et de l'accouchement.

Une série d'études sur l'innocuité de doses répétées sur la fonction reproductrice ont été menées chez le rat et le lapin. Aucune tératogénicité n'a été constatée, quelle que soit la dose évaluée dans le cadre des études sur le développement de l'embryon et du fœtus. Lors d'une étude prénatale et postnatale, une perte postnatale accrue a été observée dans les groupes qui avaient reçu le médicament. Aucun effet lié à l'administration du médicament n'a été observé sur la parturition ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

L'excrétion du sugammadex injectable dans le lait humain n'a pas été étudiée. Le sugammadex injectable est excrété dans le lait des rates jusqu'à un maximum de 0,22 % de la dose par gramme de lait, ce pourcentage diminuant avec la baisse de la concentration plasmatique. L'exposition orale par le lait maternel n'a provoqué aucun effet sur la survie, le poids corporel et les paramètres du développement physique ou comportemental surveillés chez les rats nouveau-nés au cours des études sur le développement périnatal et postnatal.

7.1.3 Enfants

Enfants (2 à 17 ans) :

Les données sur l'innocuité et l'efficacité du sugammadex injectable pour la décurarisation courante appuient son utilisation chez les enfants de 2 ans ou plus.

La décurarisation immédiate chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise des doses supérieures à 4 mg/kg.

Enfants (< 2 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du sugammadex injectable chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été démontrées ; par conséquent,

l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Lors d'une étude clinique menée auprès de personnes âgées, après l'administration du sugammadex injectable, dès la réapparition de la 2^e réponse au Td4 après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 était de 2,2 minutes chez les adultes (18 à 64 ans), de 2,6 minutes chez les personnes âgées (65 à 74 ans) et de 3,6 minutes chez les personnes très âgées (75 ans ou plus). Bien que le délai de récupération soit généralement plus long chez les personnes âgées, les doses recommandées sont les mêmes que celles recommandées pour les adultes ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le sugammadex injectable a été étudié chez des volontaires sains et des patients qui devaient subir une chirurgie sous anesthésie générale dans le cadre de la décurarisation d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium, en comparaison avec un placebo ou d'autres agents décurarisants. Son lien de causalité avec les effets indésirables est parfois difficile à évaluer chez ces patients. Les effets indésirables graves identifiés associés au sugammadex injectable incluent l'anaphylaxie, l'hypersensibilité ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#)) et la bradycardie marquée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire](#)).

Dans l'ensemble de données contrôlées par placebo, les fréquences globales de tous les effets indésirables étaient de 70,7 % pour le rocuronium administré avec le sugammadex injectable par rapport à 82,5 % pour le rocuronium administré avec un placebo ; de 88,7 % pour le vécuronium administré avec le sugammadex injectable par rapport à 95,2 % pour le vécuronium administré avec un placebo. Les effets indésirables individuels survenus chez au moins 2,0 % des sujets qui ont reçu le sugammadex injectable et au moins deux fois plus souvent qu'avec le placebo incluaient la toux (4,7 % avec sugammadex sodique en solution pour injection, 2,0 % avec le placebo), les complications au niveau des voies aériennes liées à l'anesthésie (3,9 % avec le sugammadex injectable, 0 % avec le placebo), les complications de l'anesthésie (3,4 % avec le sugammadex injectable, 0,2 % avec le placebo), l'hypotension liée à l'intervention (3,3 % avec le sugammadex injectable, 1,7 % avec le placebo) et les complications procédurales lors de l'intervention (2,0 % avec le sugammadex injectable, 0,6 % avec le placebo). Dans l'ensemble de données contrôlées par un traitement actif, la fréquence globale des effets indésirables était de 79,8 % pour le rocuronium administré avec le sugammadex injectable par rapport à 84,2 % pour le rocuronium administré avec la néostigmine ; de 93,8 % pour le vécuronium administré avec le sugammadex injectable par

rapport à 94,0 % pour le vécuronium administré avec la néostigmine. Le seul effet indésirable apparu chez au moins 2,0 % des patients traités par le sugammadex injectable et au moins deux fois plus souvent que chez les patients traités par la néostigmine était l'hypertension (3,8 % avec le sugammadex injectable, 1,5 % avec la néostigmine).

Enfants

L'innocuité du sugammadex injectable a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif menée auprès d'enfants âgés de 2 à 17 ans. En tout, 242 patients ont reçu un traitement de 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugammadex injectable. Les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des enfants étaient les suivants : bradycardie/bradycardie sinusale (10 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg ; 7 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg), nausées (6 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg), vomissements (8 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg ; 10 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg), douleur au site d'incision (6 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg), nausées liées à l'intervention (8 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg ; 5 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg), douleur liée à l'intervention (59 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg ; 58 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg) et vomissements liés à l'intervention (6 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg). Le profil d'innocuité correspondait généralement à celui observé chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données présentées ci-dessous sont tirées d'études contrôlées par placebo menées auprès de 1078 sujets exposés au sugammadex injectable et de 544 sujets exposés à un placebo qui ont reçu une anesthésie et/ou un bloqueur neuromusculaire. Les participants étaient âgés de 18 à 91 ans, étaient presque également répartis entre hommes et femmes, présentaient un état physique de classes I à III selon la classification l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*) et étaient principalement de race blanche. La plupart des sujets traités par le sugammadex injectable ont reçu une dose unique de 2 ou 4 mg/kg.

La fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement était de 74 % pour le sugammadex et de 82 % pour le placebo. Le tableau 4 présente les effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets traités par le sugammadex injectable et à une fréquence au moins deux fois supérieure à celle observée pour le placebo, au cours des études regroupées de phases I à III menées auprès de sujets adultes recevant une anesthésie et/ou un bloqueur neuromusculaire.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 2 % des adultes traités par le sugammadex injectable dans le cadre d'études regroupées de phases I à III, et deux fois plus souvent qu'avec le placebo

Classification par discipline médicale	Effets indésirables survenus en cours de traitement (terme privilégié)	Sugammadex injectable	Placebo
		(N = 1078)	(N = 544)
		n (%)	n (%)
Lésions, intoxications et complications interventionnelles	Complication touchant les voies respiratoires, liées à l'anesthésie	42 (4)	0 (0)
	Complication de l'anesthésie	37 (3)	1 (<1)
	Hypotension liée à l'intervention	36 (3)	9 (2)
	Complication de l'intervention	22 (2)	3 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	51 (5)	11 (2)

Lors des études cliniques, les termes rapportés par l'investigateur pour décrire les complications résultant de l'anesthésie ou de la chirurgie ont été regroupés dans les catégories d'effets indésirables ci-dessous :

- Complications touchant les voies respiratoires, liées à l'anesthésie
Ces complications incluaient le cabrage en réaction au tube endotrachéal, la toux, un cabrage léger, une réaction d'éveil peropératoire, une toux pendant l'intervention anesthésique ou la chirurgie, ou une respiration spontanée peropératoire (respiration spontanée du patient, liée à l'intervention anesthésique).
- Complications de l'anesthésie
Les complications de l'anesthésie, évoquant le rétablissement de la fonction neuromusculaire, incluent le mouvement d'un membre ou du corps, ou une toux pendant l'intervention anesthésique ou pendant la chirurgie, des grimaces ou la succion du tube endotrachéal ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Complication de l'anesthésie](#)).
- Complications interventionnelles
Les complications interventionnelles lors de l'intervention incluaient la toux, la tachycardie, la bradycardie, le mouvement et l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Les données ci-dessous portent sur 871 sujets exposés au sugammadex injectable et 881 sujets exposés à la néostigmine au cours d'études contrôlées par un agent actif, pendant lesquelles ces patients ont reçu une anesthésie et un bloqueur neuromusculaire. Ils étaient âgés de 18 à 93 ans avec presque autant d'hommes que de femmes, présentaient un état physique de classes I à III selon la classification de l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*), et étaient

principalement de race blanche. La plupart des sujets traités par le sugammadex injectable en ont reçu une seule dose de 2 ou 4 mg/kg.

La fréquence globale des effets indésirables survenus en cours de traitement était de 84 % avec le sugammadex et de 87 % avec la néostigmine. Le seul effet indésirable apparu chez au moins 2,0 % des patients traités par le sugammadex injectable et au moins deux fois plus souvent que chez les patients traités avec la néostigmine était l'hypertension (3,8 % avec le sugammadex sodique en solution pour injection, 1,5 % avec la néostigmine).

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, sont survenues lors d'études cliniques, chez des patients et des volontaires sains ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Elles ont été signalées peu fréquemment (entre 1/1000 et moins de 1/100) au cours des études cliniques menées auprès de patients ayant subi une intervention chirurgicale, et leur fréquence après la commercialisation du produit est inconnue. L'anaphylaxie et les réactions anaphylactoïdes ont été rapportées après la commercialisation du produit, y compris à des doses allant de 2 à 4 mg/kg. Les réactions d'hypersensibilité allaient des réactions cutanées isolées aux réactions générales graves (c.-à-d. l'anaphylaxie et le choc anaphylactique) et sont survenues chez des patients n'ayant jamais été exposés au sugammadex. Les symptômes associés à ces réactions peuvent inclure les bouffées vasomotrices, l'urticaire, une éruption érythémateuse, l'hypotension (sévère), la tachycardie, l'enflure de la langue et du pharynx, le bronchospasme et des événements pulmonaires obstructifs ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#)).

Récurrence du bloc neuromusculaire

Dans les études cliniques menées auprès de sujets traités avec du rocuronium ou du vécuronium et dans le cadre desquelles le sugammadex était administré selon les recommandations posologiques (N = 2022), la récurrence du bloc neuromusculaire, mesurée par la surveillance neuromusculaire ou les signes cliniques, a été rapportée chez 0,20 % des patients.

Bronchospasme

Le bronchospasme a été signalé comme étant un effet indésirable vraisemblablement lié au médicament d'après les données d'une étude clinique et de pharmacovigilance (en postcommercialisation) portant sur des patients ayant des antécédents de complications pulmonaires.

Patients atteints d'obésité morbide (IMC \geq 40 kg/m²)

Dans le cadre d'une étude clinique menée spécifiquement chez des adultes dont l'indice de masse corporelle (IMC) était égal ou supérieur à 40 kg/m² (obésité morbide), le profil d'effets

indésirables s'est avéré généralement semblable à celui observé chez des adultes ayant participé à des études de phases I à III (données regroupées ; voir le tableau 4).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

Enfants (de 2 à moins de 17 ans) : Dans une étude clinique menée auprès d'enfants âgés de 2 à moins de 17 ans, la fréquence de la bradycardie/bradycardie sinusale signalée chez les patients traités avec le sugammadex à 2 mg/kg ou à 4 mg/kg était de 10 % et de 7 %, respectivement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Par ailleurs, le profil d'innocuité du sugammadex (2 et 4 mg/kg) correspondait généralement à celui observé chez les adultes. Les effets indésirables signalés chez les adultes sont également pertinents dans le cas des enfants.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été notés dans la période d'utilisation qui a suivi l'homologation du sugammadex injectable. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire de la part d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Troubles cardiaques : des cas de bradycardie marquée et de bradycardie avec arrêt cardiaque ont été observés quelques minutes après l'administration de sugammadex (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les autres anomalies du rythme cardiaque incluaient la fibrillation auriculaire, le bloc auriculoventriculaire, l'arrêt cardiaque/cardio-respiratoire, des changements du segment ST, une tachycardie supraventriculaire/des extrasystoles, une tachycardie, une fibrillation ventriculaire et une tachycardie ventriculaire.
- Troubles généraux et réactions au site d'administration : des cas où le sugammadex injectable n'a pas eu l'effet recherché.
- Troubles du système immunitaire : des réactions d'hypersensibilité, incluant un choc anaphylactique, une réaction anaphylactique, une réaction anaphylactoïde et une hypersensibilité de type 1, ont été rapportées.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : des épisodes de laryngospasme, de dyspnée, de respiration sifflante, d'œdème pulmonaire et d'arrêt respiratoire ont été rapportés.
-

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'information présentée est basée sur l'affinité du sugammadex injectable pour d'autres médicaments, sur des études précliniques, sur des simulations réalisées à l'aide d'un modèle PK-PD et sur des études cliniques. D'après ces données, une interaction pharmacodynamique notable au plan clinique est peu probable entre le sugammadex sodique et d'autres médicaments, à l'exception du torémifène, de l'acide fusidique et des contraceptifs hormonaux. En ce qui concerne ces médicaments, une interaction pertinente sur le plan clinique ne pouvait être exclue. Le torémifène n'est pas offert sur le marché canadien à l'heure actuelle.

Aucune interaction pertinente sur le plan clinique n'a été signalée durant la phase de développement clinique, y compris avec des anticholinestérases telles que la néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium, ou des bloqueurs muscariniques tels que le glycopyrrolate et l'atropine.

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions chez les enfants. Les interactions chez les adultes et les mises en garde présentées à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) doivent aussi être prises en compte chez les enfants.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

- **Interactions qui pourraient potentialiser l'effet du rocuronium ou du vécuronium**
Lorsque des médicaments qui potentialisent le bloc neuromusculaire sont administrés en période postopératoire, il convient d'accorder une attention particulière à la récurrence possible du bloc neuromusculaire. Veuillez consulter la monographie du rocuronium ou du vécuronium pour obtenir une liste des médicaments qui potentialisent le bloc neuromusculaire. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire, il peut être nécessaire de mettre le patient sous ventilation assistée.
- **Interactions pouvant modifier l'efficacité de Teva-Sugammadex injectable (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))**
Interactions par déplacement
La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique a indiqué que certains

médicaments administrés après le sugammadex injectable pourraient déplacer le rocuronium ou le vécuronium lié au sugammadex injectable. Par conséquent, une récurrence du bloc neuromusculaire pourrait survenir. Dans ce cas, il peut être nécessaire de mettre le patient sous ventilation assistée. L'administration du médicament qui provoque le déplacement doit être interrompue en cas de perfusion. Le risque de réactions par déplacement du rocuronium sera maximal durant la période correspondant à 3 fois la demi-vie du sugammadex injectable.

Des interactions par déplacement n'ont pas pu être exclues pour les médicaments suivants :

- **Torémifène**
Le torémifène a une affinité relativement élevée pour le sugammadex, et comme sa concentration plasmatique peut être relativement élevée, le vécuronium ou le rocuronium peuvent être en partie déplacés du complexe qu'ils forment avec Teva-Sugammadex injectable. Le délai de récupération du rapport T4/T1 à 0,9 pourrait donc être augmenté chez les patients ayant reçu du torémifène le jour de l'intervention.
- **Acide fusidique administré par voie intraveineuse**
L'administration d'acide fusidique en période préopératoire peut augmenter le délai de récupération du rapport T4/T1 à 0,9. Cependant, une récurrence du bloc neuromusculaire est peu probable en période postopératoire, car la perfusion d'acide fusidique dure plusieurs heures et les taux sanguins s'accumulent sur 2 à 3 jours. Aucune interaction avec des produits topiques contenant de l'acide fusidique n'est attendue.
- **Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments** (voir également [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#))

Interactions par capture :

La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique a indiqué que l'administration du sugammadex injectable pourrait entraîner sa liaison (par capture) à certains médicaments. Cette liaison pourrait réduire l'efficacité de ces médicaments en raison de la diminution de leur concentration plasmatique (fraction libre). En pareil cas, on conseille au clinicien d'envisager la réadministration du médicament, l'administration d'un médicament équivalent sur le plan thérapeutique (d'une classe chimique différente de préférence) et/ou des interventions non pharmacologiques, le cas échéant.

- **Contraceptifs hormonaux**
Une simulation réalisée à l'aide d'un modèle de PK-PD a démontré que l'interaction entre le sugammadex injectable administré à raison de 4 mg/kg et un progestatif pouvait diminuer l'exposition au progestatif (34 % de l'ASC), diminution semblable à celle observée lorsque la prise de la dose quotidienne d'un contraceptif oral est retardée de 12 heures. Cette interaction pourrait entraîner une diminution de l'efficacité.

Par conséquent, l'administration d'une dose de Teva-Sugammadex injectable en bolus est considérée comme étant équivalente à l'oubli d'une dose quotidienne d'un contraceptif **oral** contenant un progestatif. Les interactions par capture avec un œstrogène, en particulier l'éthinylœstradiol, ne sont pas censées être pertinentes sur le plan clinique. Veuillez consulter la section de la notice du produit du contraceptif oral portant sur une dose oubliée pour savoir les mesures à prendre lorsqu'un contraceptif oral est pris le jour où Teva-Sugammadex pour injection est administré.

Si la patiente utilise un contraceptif hormonal **non oral**, elle doit utiliser en plus une méthode contraceptive non hormonale pendant les sept jours suivants.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

- **Interférence avec les analyses de laboratoire**

Teva-Sugammadex injectable peut avoir un effet sur le dosage de la progestérone sérique. On a observé une altération des résultats à des concentrations plasmatiques de sugammadex de 100 mcg/mL, et seulement dans les 30 minutes (maximum) suivant l'administration d'une dose de 16 mg/kg. Le sugammadex injectable ne devrait pas interférer avec les tests de dosage de l'éthinylœstradiol.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sugammadex sodique est une gamma-cyclodextrine modifiée qui est un antagoniste sélectif d'agents relaxants musculaires. Le sugammadex injectable encapsule le rocuronium et le vécuronium, des bloqueurs neuromusculaires, et forme un complexe avec ces deux agents dans le plasma. Après l'administration du sugammadex injectable, un changement du gradient de concentration du bloqueur neuromusculaire entre la jonction neuromusculaire et le plasma provoque une redistribution du bloqueur neuromusculaire qui est déplacé du récepteur nicotinique. Cette redistribution entraîne alors une diminution de la quantité de bloqueur neuromusculaire pouvant se lier aux récepteurs nicotiniques dans la jonction neuromusculaire. Ceci concourt à la décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.

10.2 Pharmacodynamie

Le sugammadex injectable a été administré à des doses variant de 0,5 à 16 mg/kg au cours d'études de relation dose-effet portant sur la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le 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 le vécuronium (0,1 mg/kg de bromure de vécuronium avec ou sans doses d'entretien), à divers points d'évaluation et à différentes profondeurs du bloc neuromusculaire. Ces études ont clairement mis en évidence une relation dose-effet.

Électrophysiologie cardiaque :

Selon une étude croisée à double insu et à répartition aléatoire contrôlée par placebo et par un comparateur actif sur cinq périodes, le sugammadex injectable administré par voie intraveineuse en doses uniques de 4 mg/kg et de 32 mg/kg n'a pas d'effet pertinent sur le plan clinique pour ce qui est de l'intervalle QTc, de la durée du QRS, de l'intervalle PR ou de la fréquence cardiaque ventriculaire.

10.3 Pharmacocinétique

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 complexe. Chez les patients anesthésiés, on suppose que les paramètres pharmacocinétiques comme la clairance et le volume de distribution sont identiques pour le sugammadex libre et le sugammadex lié sous forme de complexe.

Distribution

Le volume de distribution du sugammadex observé à l'état d'équilibre est de 11 à 14 litres chez les adultes ayant une fonction rénale normale (selon une analyse pharmacocinétique non compartimentale classique). Ni le sugammadex ni le complexe sugammadex-rocuronium ne se lie aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes, comme il a été démontré in vitro à l'aide de plasma et de sang entier provenant de sujets de sexe masculin. Pour des doses variant de 1 à 16 mg/kg, la cinétique du sugammadex est linéaire après administration par voie intraveineuse en bolus.

Métabolisme

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

Élimination

Chez les adultes anesthésiés ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du sugammadex est d'environ 2 heures et la clairance plasmatique estimée, d'environ 88 mL/min. Une étude de bilan massique a démontré que plus de 90 % de la dose était

excrétée dans les 24 heures ; 96 % de la dose était excrétée dans l'urine, dont au moins de 95 % sous forme inchangée. Moins de 0,02 % de la dose était excrétée par les fèces ou l'air expiré. L'administration de sugammadex à des volontaires sains a entraîné une augmentation de l'élimination rénale du rocuronium sous forme liée.

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ont été estimés chez les enfants âgés de 2 à 17 ans et recrutés au sein de trois groupes d'âge (2 ans à moins de 6 ans, 6 ans à moins de 12 ans et 12 ans à 17 ans) et des doses intraveineuses de 2 ou 4 mg/kg de sugammadex ont été administrées pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré ou profond, respectivement. La clairance et le volume de distribution augmentent avec l'âge chez les enfants. Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex estimés par modélisation compartimentale selon le groupe d'âge et l'état de la fonction rénale.
- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'au-delà des effets d'une diminution de la clairance de la créatinine, le vieillissement n'a qu'un effet limité sur les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex estimés par modélisation compartimentale selon le groupe d'âge et l'état de la fonction rénale.

- **Insuffisance rénale** : Dans une étude pharmacocinétique comparant des patients atteints d'insuffisance rénale grave à des patients ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques du sugammadex étaient semblables pendant la première heure après l'administration, mais diminuaient ensuite 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 atteints d'insuffisance rénale grave. De faibles concentrations de sugammadex sont détectables au moins pendant 48 heures suivant l'administration de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Dans une seconde étude comparant des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave à des sujets ayant une fonction rénale normale, la clairance du sugammadex a progressivement diminué et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était progressivement prolongée selon la détérioration de la fonction rénale. L'exposition était 2 fois et 5 fois plus élevée chez les sujets atteints, respectivement, d'insuffisance rénale modérée ou grave. Les concentrations du sugammadex n'étaient plus détectables au-delà de 7 jours suivant l'administration de la dose chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave.

Les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex estimés par modélisation compartimentale selon le groupe d'âge et l'état de la fonction rénale sont présentés ci-dessous (voir le tableau 5).

- **Insuffisance hépatique** : Le sugammadex injectable n'est ni métabolisé ni éliminé par le foie ; par conséquent, aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Sexe** : Aucune différence liée à la pharmacocinétique n'a été observée entre les hommes et les femmes participant à l'étude.
- **Origine ethnique** : Une étude menée auprès de sujets japonais et de sujets de race blanche sains n'a mis en évidence aucune différence pertinente sur le plan clinique en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques. Des données limitées n'indiquent aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques chez les sujets de race noire ou afro-américaine.
- **Obésité** : Une analyse pharmacocinétique de population portant sur des adultes et des personnes âgées n'a révélé aucune relation pertinente sur le plan clinique entre la clairance ou le volume de distribution et le poids corporel.

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des adultes dont l'IMC était égal ou supérieur à 40 kg/m² (obésité morbide), la dose de sugammadex à 2 mg/kg et à 4 mg/kg a été calculée en fonction du poids corporel réel (n = 76) ou du poids corporel idéal (n = 74). L'exposition au sugammadex a augmenté de façon linéaire et proportionnelle à la dose suivant l'administration de doses calculées en fonction du poids corporel réel ou du poids corporel idéal. Pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques, aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée entre ces personnes atteintes d'obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²) et la population générale.

L'effet de l'obésité morbide sur les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex chez les enfants n'a pas été établi.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du sugammadex stratifiés selon l'âge et l'état de la fonction rénale

Caractéristiques sélectionnées des patients				Paramètres pharmacocinétiques estimés moyens (CV* %)		
Données démographiques	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)
Adultes	Normale		100	84 (24)	13	2 (22)
40 ans 75 kg	Altérée	Légère	50	47 (25)	14	4 (22)
		Modérée	30	28 (24)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (25)
Patients âgés	Normale		80	70 (24)	13	3 (21)

Caractéristiques sélectionnées des patients				Paramètres pharmacocinétiques estimés moyens (CV* %)		
Données démographiques	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)
	Altérée	Légère				
75 ans 75 kg		Légère	50	46 (25)	14	4 (23)
		Modérée	30	28 (25)	14	7 (23)
		Grave	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescents	Normale		95	72 (25)	10	2 (21)
15 ans 56 kg	Altérée	Légère	48	40 (24)	11	(23)
		Modérée	29	24 (24)	11	(24)
		Grave	10	7 (25)	11	22 (25)
Patients appartenant à la phase intermédiaire de l'enfance	Normale		60	40 (24)	5	2 (22)
9 ans 29 kg	Altérée	Légère	30	21 (24)	6	4 (22)
		Modérée	18	12 (25)	6	7 (24)
		Grave	6	3 (26)	6	25 (25)
Patients appartenant à la petite enfance	Normale		39	24 (25)	3	2 (22)
4 ans 16 kg	Altérée	Légère	19	11 (25)	3	4 (23)
		Modérée	12	6 (25)	3	7 (24)
		Grave	4	2 (25)	3	28 (26)

*CV = coefficient de variation

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Garder les fioles dans leur emballage, afin de protéger le produit de la lumière. Si les fioles ne sont pas gardées à l'abri de la lumière, elles doivent être utilisées dans les 5 jours.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter tout produit non utilisé ou tout déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

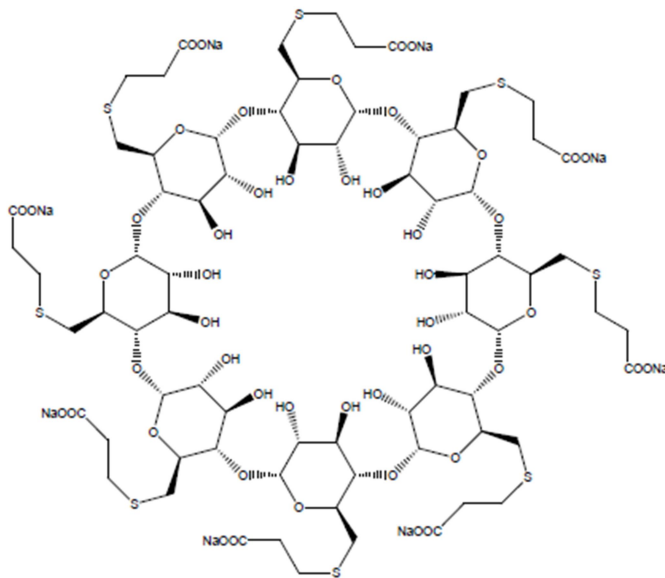
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Sugammadex sodique

Dénomination systématique : Sel octasodique de la 6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-octakis-S-(2-carboxyéthyl)-6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G,6H-octathio- γ -cyclodextrine

Formule et masse moléculaires : $C_{72}H_{104}O_{48}S_8Na_8$; 2178,01 g/mol

Formule de structure :



Le sugammadex injectable peut contenir jusqu'à 7 mg/mL de 6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G-heptakis-S-(2-carboxyéthyl)-6A,6B,6C,6D,6E,6F,6G-heptathio- γ -cyclodextrine (sel sodique 1:7), dérivé monohydroxylé dont la masse moléculaire est de 2067,90.

Propriétés physicochimiques :

Aspect : Le sugammadex sodique se présente sous forme poudre ou de poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : Le sugammadex sodique est très soluble dans l'eau.

pH : 8,14

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Aperçu des études cliniques sur l'efficacité

N° de protocole Nbre de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	Nbre de patients inscrits/traités/ayant terminé l'étude, par groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyenne/médiane/ Tranche d'âge	Critère de jugement principal
19.4.301 13 centres (AT, BE, DE, ES, GB, IT, SE) Terminée (nov. 2005 à mars 2006)	Démontrer que la récupération après décurarisation d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium à la réapparition du T ₂ est plus rapide avec 2,0 mg/kg de sugammadex qu'avec 50 mcg/kg de néostigmine, et évaluer l'innocuité de ces deux doses	Étude pivot comparative sur l'innocuité menée à l'insu de l'évaluateur, multicentrique, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlée par un médicament actif	Sugammadex : 100 mg/mL Dose : 2,0 mg/kg par voie IV, dose unique Bromure de rocuronium : 10 mg/mL Dose : 0,6 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV Bromure de vécuronium : 2 mg/mL Dose : 0,1 mg/kg +	État physique de classes I à IV de l'ASA, âgé ≥ 18 ans, devant subir une intervention en décubitus dorsal, sous anesthésie générale, avec administration de rocuronium ou de vécuronium	Rocuronium + sugammadex : 49/48/47 Rocuronium + néostigmine : 49/48/47 Vécuronium + sugammadex : 51/48/47 Vécuronium + néostigmine : 49/45/44	Rocuronium + sugammadex : 31/17 Rocuronium + néostigmine : 24/24 Vécuronium + sugammadex : 26/22 Vécuronium + néostigmine : 21/24	Rocuronium + sugammadex : 51/50/20-83 Rocuronium + néostigmine : 48/51/18-73 Vécuronium + sugammadex : 49/47/20-81 Vécuronium + néostigmine : 50/51/21-81	Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T ₄ /T ₁ à 0,9

N° de protocole N ^{bre} de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	N ^{bre} de patients inscrits/traités/ayant terminé l'étude, par groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyenne/médiane/ Tranche d'âge	Critère de jugement principal
			doses d'entretien, par voie IV Eau pour injection : ampoules de 10 mL Néostigmine et glycopyrrolate (prémélangés) : 2,5 mg/mL (néostigmine) et 0,5 mg/mL (glycopyrrolate) Dose : 50 mcg/kg par voie IV, dose unique					
19.4.302 8 centres (É.-U.) Terminée (nov. 2005 à nov. 2006)	Démontrer que la récupération après décurarisation d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium après la	Étude comparative sur l'innocuité menée à l'insu de l'évaluateur, multicentrique, en mode parallèle, avec répartition	Sugammadex : 100 mg/mL Dose : 4,0 mg/kg par voie IV, dose unique Bromure de rocuronium :	Âgé de 18 ans ou plus, état physique de classes I à IV de l'ASA, devant subir une intervention non urgente, sous anesthésie	Rocuronium + sugammadex : 48/37/37 Rocuronium + néostigmine : 40/38/37	Rocuronium + sugammadex : 16/21 Rocuronium + néostigmine : 17/21	Rocuronium + sugammadex : 52/51/19-85 Rocuronium + néostigmine : 54/54/30-73	Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T ₄ /T ₁ à 0,9

N° de protocole N ^{bre} de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	N ^{bre} de patients inscrits/traités/ayant terminé l'étude, par groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyenne/médiane/ Tranche d'âge	Critère de jugement principal
	réapparition de 1 ou 2 réponses au CPT est plus rapide avec 4,0 mg/kg de sugammadex qu'avec 70 mcg/kg de néostigmine, et évaluer l'innocuité d'une dose unique de 4,0 mg/kg de sugammadex et de 70 mcg/kg de néostigmine	aléatoire et contrôlée par un médicament actif	<p>10 mg/mL</p> <p>Dose : 0,6 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Bromure de vécuronium : 1 mg/mL</p> <p>Dose : 0,1 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Eau stérile pour injection : fioles de 20 mL</p> <p>Néostigmine : 1 mg/mL</p> <p>Dose : 70 mcg/kg par voie IV, dose unique</p>	générale, en décubitus dorsal, avec administration de rocuronium ou de vécuronium pour l'intubation endotrachéale et le maintien du bloc neuromusculaire	<p>Vécuronium + sugammadex : 52/46/46</p> <p>Vécuronium + néostigmine 42/36/35</p>	<p>Vécuronium + sugammadex : 17/29</p> <p>Vécuronium + néostigmine 21/15</p>	<p>Vécuronium + sugammadex : 50/51/25-78</p> <p>Vécuronium + néostigmine 57/60/29-77</p>	

N° de protocole N ^{bre} de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	N ^{bre} de patients inscrits/traités/ayant terminé l'étude, par groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyenne/médiane/Tranche d'âge	Critère de jugement principal
			Glycopyrrolate : 0,2 mg/mL Dose : 14 mcg/kg par voie IV, dose unique					
19.4.310 8 centres (ES, FR, GB, IT) Terminée (nov. 2005 à mai 2006)	Démontrer que la récupération avec le sugammadex après un bloc induit par le rocuronium est plus rapide que celle obtenue avec la néostigmine après un bloc induit par le cisatracurium lorsqu'il est administré à la réapparition du T ₂ ; évaluer l'innocuité d'une dose unique de 2,0 mg/kg de sugammadex et	Étude comparative sur l'innocuité menée à l'insu de l'évaluateur multicentrique, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlée par un médicament actif	Sugammadex : 100 mg/mL Dose : 2,0 mg/kg par voie IV, dose unique Bromure de rocuronium : 10 mg/mL Dose : 0,6 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV Bésylate de cisatracurium : 2 mg/mL Dose : 0,15 mg/kg +	État physique de classes I à IV de l'ASA, âgé de 18 ans ou plus, devant subir une intervention en décubitus dorsal, sous anesthésie générale, nécessitant un relâchement neuromusculaire induit par le rocuronium ou le cisatracurium	Rocuronium + sugammadex : 40/34/33 Cisatracurium + néostigmine : 44/39/39	Rocuronium + sugammadex : 14/20 Cisatracurium + néostigmine : 23/16	Rocuronium + sugammadex : 49/48/23-76 Cisatracurium + néostigmine : 42/40/22-69	Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T ₄ /T ₁ à 0,9

N° de protocole N ^{bre} de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	N ^{bre} de patients inscrits/traités/ayant terminé l'étude, par groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyenne/médiane/ Tranche d'âge	Critère de jugement principal
	de 50 mcg/kg de néostigmine administrée chez des adultes, et démontrer que l'apparition du bloc neuromusculaire est plus rapide avec une dose de 0,6 mg/kg de rocuronium qu'avec une dose de 0,15 mg/kg de cisatracurium		doses d'entretien, par voie IV Néostigmine et glycopyrrolate (prémélangés) : 2,5 mg/mL (néostigmine) et 0,5 mg/mL (glycopyrrolate) Dose : 50 mcg/kg par voie IV, dose unique					

^aSujets traités

Tableau 6b – Aperçu des études cliniques sur l’efficacité (adultes et enfants)

N° de protocole Nbre de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Diagnostic (critères d'inclusion)	Nbre de patients (n) randomisés/traités/ayant terminé l'étude, par groupe d'âge	Sexe ^a H/F	Âge moyen (É.-T.) [*] Médiane (tranche d'âge)	Critère de jugement principal						
19.4.306 6 centres (Allemagne, R.-U., Finlande, France) <i>Terminée (mai 2005 – mai 2006)</i>	relation dose-effet du sugammadex administré comme agent décurarisant à la réapparition du T ₂ , après 0,6 mg.kg ⁻¹ de rocuronium chez les adultes et les enfants	Étude multicentrique de détermination de la dose, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles, menée à l'insu de l'évaluateur de l'innocuité	Sugammadex: 100 mg/mL. Dose unique par i.v.	État physique de classes I et II de l'ASA (devant subir une anesthésie générale d'une durée prévue d'au moins 60 minutes, n'ayant pas besoin de relâchement musculaire autre qu'une dose unique de 0,6 mg.kg ⁻¹ de rocuronium ; devant subir une intervention en décubitus dorsal)	Nourrissons 28 j à 23 m n = 2/2/2 n = 2/2/2 n = 1/1/1 n = 1/1/1 n = 2/2/2 Total n = 8/8/8			Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T ₄ /T ₁ à 0,9						
			Dose 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Placebo						Enfants 2 – 11 ans n = 6/6/6 n = 5/5/5 n = 5/5/5 n = 5/4/4 n = 5/4/4 Total n = 26/24/24	5/1 3/2 3/2 2/2 1/3 14/10	9 (3) 9 (3-11) 8 (2) 8 (6 – 10) 9 (2) 9 (6 – 11) 6 (3) 7 (2 – 9) 9 (1) 9 (7 – 10) 8 (2) 9 (2 - 11)			
			Dose 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 2,0 mg/kg iv 4,0 mg/kg Placebo									Adolescents 12 – 17 ans n = 6/5/5	0/5	14 (1) 14 (13-15)
			Dose 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 2,0 mg/kg iv											

N° de protocole N ^{bre} de centres (pays) Statut de l'étude (dates de début et de fin)	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Diagnostic (critères d'inclusion)	N ^{bre} de patients (n) randomisés/traités/ayant terminé l'étude, par groupe d'âge	Sexe ^a H/F	Âge moyen (É.-T.)* Médiane (tranche d'âge)	Critère de jugement principal
			4,0 mg/kg Placebo		n = 6/6/6 n = 6/6/6 n = 6/8 ^b /8 ^b n = 6/6/6 Total n = 30/31/31	3/3 3/3 4/4 3/3 13/18	15 (2) 15 (12 – 17) 14 (0) 14 (14-15) 14 (2) 15 (12 – 16) 15 (2) 15 (12 – 17) 14 (1) 15 (12 – 17)	
			Dose 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 2,0 mg/kg iv 4,0 mg/kg Placebo		Adultes 18 – 61 ans n = 6/6/6 n = 6/5/4 n = 6/5/5 n = 6/6/6 n = 6/5/5 Total n = 30/28/27	4/2 3/2 4/1 4/2 6/0 21/7	41 (17) 46 (20-59) 37 (8) 35 (28-48) 38 (10) 39 (23-51) 38 (14) 40 (18-59) 49 (12) 51 (27-61) 41 (13) 42 (18-61)	

Tableau 6c –Aperçu de l'étude P089

N° de protocole	Objectif de l'étude	Protocole de l'étude	Dose	Diagnostic	Nombre de patients (n ^{bre} traité par groupe d'âge)	Sexe H/F	Âge moyen (É.-T.) Tranche d'âge médiane	Critère de jugement principal
P089	Innocuité et efficacité pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le rocuronium ou le vécuronium (bloqueurs neuromusculaires)	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par comparateur actif	2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)	État physique de classes I, II et III de l'ASA	2 à < 6 ans n = 22 n = 80 n = 12 Total n = 114	Temps écoulé avant la récupération du rapport Td4 ≥ 0,9	7,7 (4,6) 7,0 (2 à 16)	Temps écoulé avant la récupération du rapport Td4 ≥ 0,9
			2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		6 à < 12 ans n = 15 n = 64 n = 13 Total n = 92		7,8 (4,4) 7,0 (2 à 16)	
			2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		12 à < 17 ans n = 14 n = 47 n = 19 Total n = 70		8,5 (4,3) 8,0 (2 à 16)	

a Sujets traités

b Le sujet n'avait pas été placé dans le bon groupe d'âge

14.2 Résultats de l'étude – Adultes

Teva-Sugammadex injectable peut être administré pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le bromure de rocuronium ou le bromure de vécuronium :

Décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré (réapparition du T₂)

L'étude 19.4.301 a été menée auprès de patients qui ont subi une chirurgie ouverte ou laparoscopique programmée d'avance qui nécessitait une anesthésie générale. Les chirurgies étaient principalement de nature endocrinienne, oculaire, ORL, abdominale (gynécologique, colorectale, urologique), orthopédique, vasculaire ou dermatologique. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir du rocuronium ou du vécuronium. Après l'administration de la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, à la réapparition du T₂, une dose de 2,0 mg/kg de sugammadex injectable ou de 50 mcg/kg de néostigmine a été administrée aléatoirement par injection en bolus unique. Le délai entre le début de l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 a été évalué (tableau 7).

Tableau 7– Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition du T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de rocuronium ou de vécuronium

Bloqueur neuromusculaire	Schéma thérapeutique		Valeur de p*
	Sugammadex injectable (2,0 mg/kg)	Néostigmine (50 mcg/kg)	
Rocuronium			
N	48	48	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	1,5 (1,3 – 1,7)	18,5 (14,3 – 23,9)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	1,4 (0,9 – 5,4)	17,6 (3,7 – 106,9)	
Vécuronium			
N	48	45	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	2,8 (2,3 – 3,4)	16,8 (12,9 – 21,9)	< 0,001
Médiane (intervalle)	2,1 (1,2 – 64,2)	18,96 (2,9 – 76,2)	

* Valeur de p obtenue à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs des délais de récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après transformation logarithmique.

De manière générale, le retour du rapport T₄/T₁ à 0,9 après la réapparition de T₂ a été plus rapide avec le sugammadex injectable à raison de 2 mg/kg, comparativement à la néostigmine à raison de 50 mcg/kg dans le contexte d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium (figures 1 et 2). Les données n'obéissaient pas à une distribution normale. Elles ont été soumises à une transformation logarithmique aux fins de l'analyse de variance. Aucune corrélation entre le rapport T₄/T₁ ≥ 0,9 et la récupération clinique suffisante après le bloc neuromusculaire n'a pu être établie avec certitude.

Dans l'étude 19.4.310, la décurarisation avec le sugammadex injectable d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium a été comparée à la décurarisation avec la néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium. Les patients ont subi une chirurgie ouverte ou laparoscopique programmée d'avance qui nécessitait une anesthésie générale. Les chirurgies étaient principalement de nature abdominale, ORL, orthopédique ou reconstructive. À la réapparition du T₂, une dose de 2,0 mg/kg de sugammadex injectable ou de 50 mcg/kg de néostigmine a été administrée par injection en bolus unique. Le délai entre le début de l'administration de sugammadex sodique en solution pour injection ou de néostigmine et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 a été évalué (tableau 7). Aucune corrélation entre un rapport T₄/T₁ ≥ 0,9 et une récupération clinique suffisante après un bloc neuromusculaire n'a pu être établie avec certitude. Le tableau 8 montre que la décurarisation avec le sugammadex injectable d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium a été plus rapide que la décurarisation avec la néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.

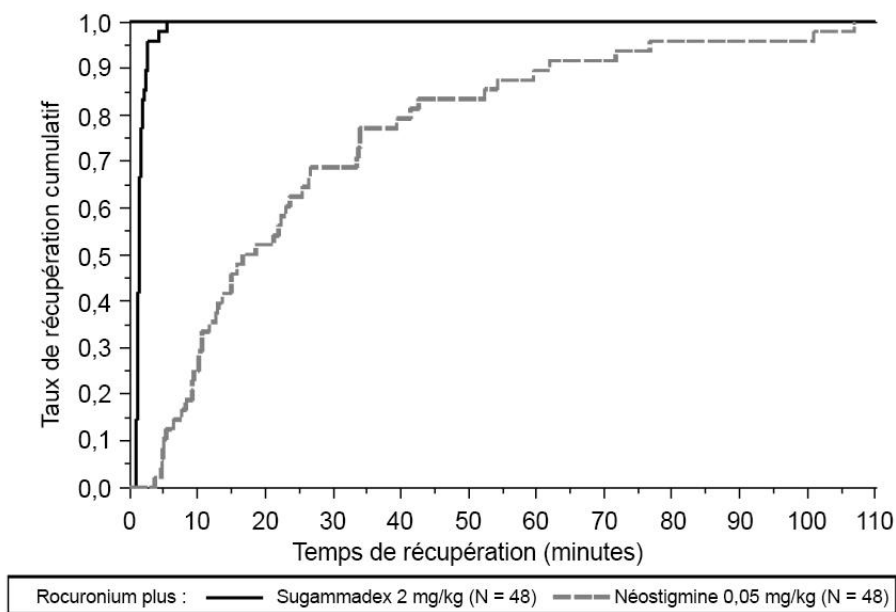


Figure 1. Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex sodique injectable ou de néostigmine à la réapparition du T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de rocuronium.

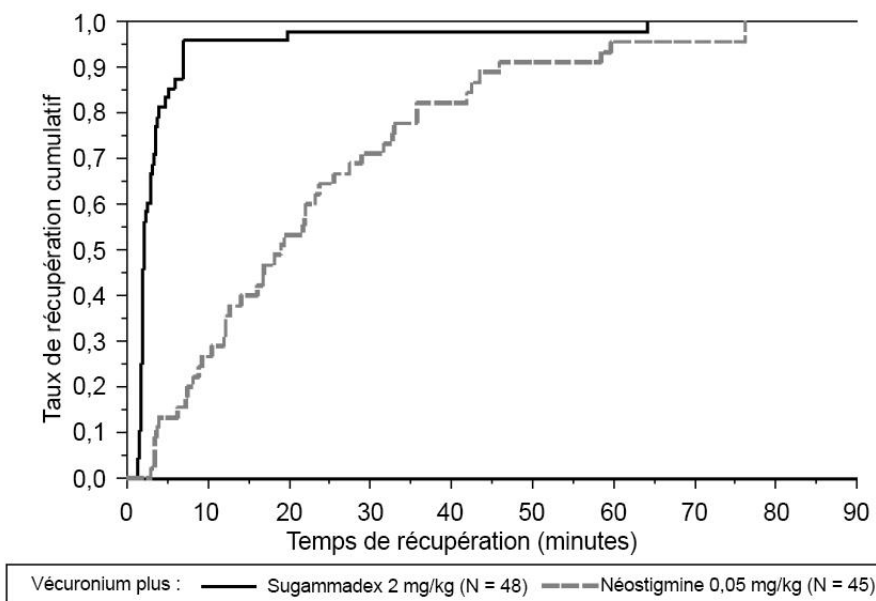


Figure 2. Délai (minutes) entre l’administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition du T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de vécuronium.

Tableau 8 – Délai (minutes) entre l’administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition du T₂ et la récupération du rapport T₄/T₂ à 0,9 après injection de rocuronium ou de cisatracurium

Bloqueur neuromusculaire	Schéma thérapeutique		Valeur de p*
	Rocuronium (0,6 mg/kg) et sugammadex injectable (2,0 mg/kg)	Cisatracurium (0,15 mg/kg) et Néostigmine (50 mcg/kg)	
N	34	39	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	2,0 (1,7 – 2,4)	8,8 (7,4 – 10,4)	< 0,001
Médiane (intervalle)	1,9 (0,7 – 6,4)	7,2 (4,2 – 28,2)	

* Valeur de p obtenue à l’aide d’une analyse de variance à deux facteurs des délais de récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après transformation logarithmique.

Décurarisation d’un bloc neuromusculaire profond

Dans l’étude 19.4.302, les patients ont subi une intervention chirurgicale ouverte ou laparoscopique programmée nécessitant une anesthésie générale. Les chirurgies étaient principalement de nature abdominale (gynécologique, colorectale, urologique), orthopédique, reconstructive ou neurologique. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le rocuronium ou le vécuronium. Après l’administration de la dernière dose de l’un ou l’autre de

ces produits, à la réapparition de 1 ou 2 réponses minimum au CPT, une dose 4,0 mg/kg de sugammadex sodique en solution pour injection ou de 70 mcg/kg de néostigmine a été administrée aléatoirement par voie intraveineuse en bolus unique. Le délai entre le début de l'administration de sugammadex sodique en solution pour injection ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été évalué (tableau 9).

Tableau 9 – Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition du T_2 et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de rocuronium ou de vécuronium

Bloqueur neuromusculaire	Schéma thérapeutique		Valeur de p*
	sugammadex injectable (4,0 mg/kg)	Néostigmine (70 mcg/kg)	
Rocuronium			
N	37	37	< 0,0001
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	2,9 (2,5 – 3,4)	50,4 (43,5 – 58,4)	
Médiane (intervalle)	2,7 (1,2 – 16,1)	49,0 (13,3 – 145,7)	
Vécuronium			
N	47	36	< 0,001
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	4,5 (3,3 – 6,0)	66,2 (55,6 – 78,9)	
Médiane (intervalle)	3,3 (1,4 – 68,4)	49,9 (46,0 – 312,7)	

* Valeur de p obtenue à l'aide d'une analyse de variance à deux facteurs des délais de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après transformation logarithmique.

Sugammadex injectable, administré à raison de 4 mg/kg, a permis de décurariser un bloc neuromusculaire profond induit par le rocuronium ou le vécuronium plus rapidement que la néostigmine administrée à raison de 70 mcg/kg (figures 3 et 4). Les données n'obéissent pas à une distribution normale. Elles ont été soumises à une transformation logarithmique aux fins de l'analyse de variance. Aucune corrélation entre le rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ et la récupération clinique suffisante après le bloc neuromusculaire n'a pu être établie avec certitude.

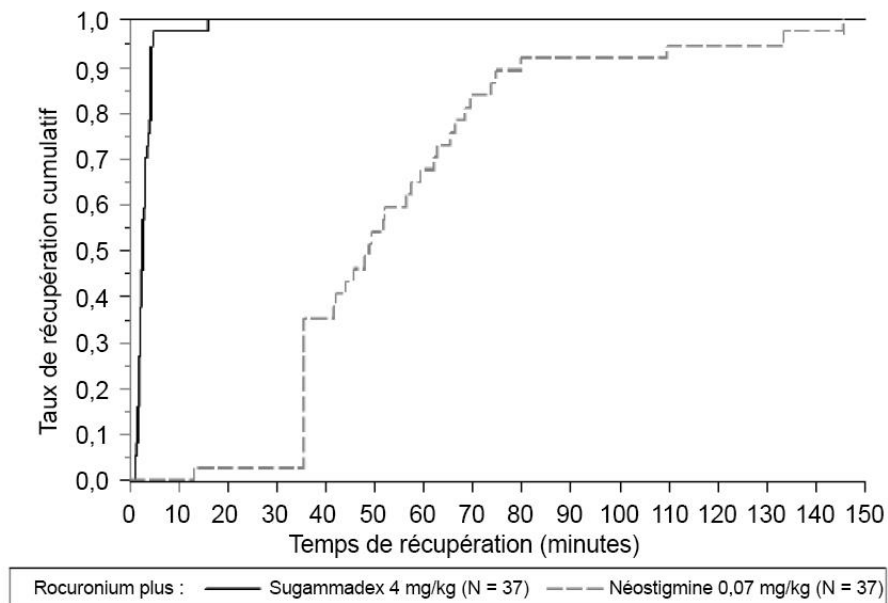


Figure 3. Délai (minutes) entre l’administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition d’une ou de deux réponses au CPT et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de rocuronium.

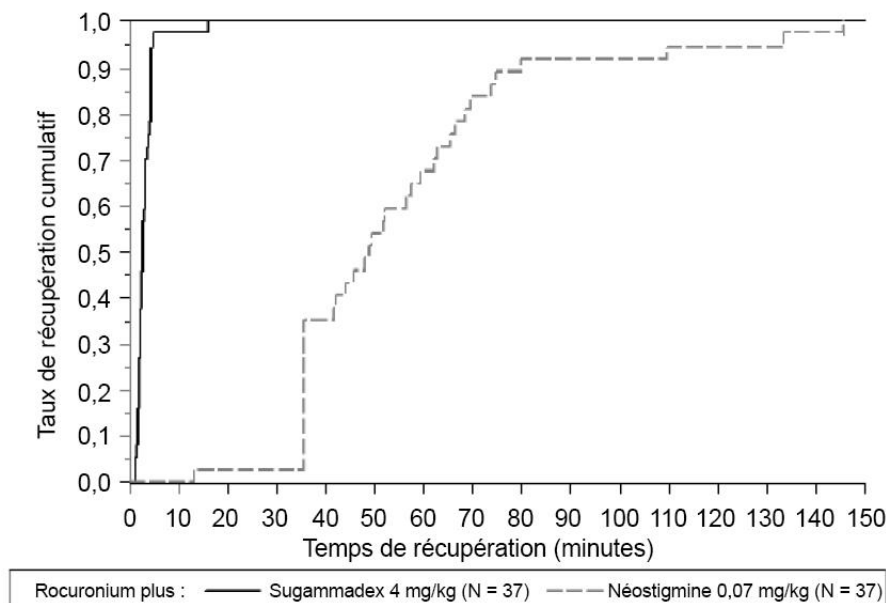


Figure 4. Délai (minutes) entre l’administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition d’une ou de deux réponses au CPT et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de vécuronium.

Patients atteints d’obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m²)

Une étude regroupant 188 adultes présentant un diagnostic d’obésité morbide (indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m²) portait sur le délai de récupération après un bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par le rocuronium ou le vécuronium. Les patients ont reçu, d’une façon aléatoire et à double insu, du sugammadex à 2 mg/kg ou à 4 mg/kg, selon le type de bloc, la dose ayant été calculée en fonction du poids corporel réel ou du poids corporel idéal. D’après les données regroupées en fonction de la profondeur du bloc et du bloqueur neuromusculaire, le délai médian de récupération du rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ était significativement plus court sur le plan statistique ($p < 0,0001$) chez les patients ayant reçu une dose calculée en fonction de leur poids corporel réel (1,8 minute) que chez les patients ayant reçu une dose calculée en fonction de leur poids corporel idéal (3,3 minutes).

Résultats de l’étude – Enfants

Une étude menée auprès de 288 patients âgés de 2 à moins de 17 ans a permis d’évaluer l’innocuité et l’efficacité du sugammadex par rapport à la néostigmine comme agent décurarisant du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. La récupération d’un rapport $Td_4 \geq 0,9$ après un bloc modéré était significativement plus rapide dans le groupe traité avec le sugammadex à 2 mg/kg que dans le groupe traité avec la néostigmine (moyennes géométriques de 1,6 minute avec le sugammadex à 2 mg/kg et de 7,5 minutes avec la néostigmine, rapport des moyennes géométriques de 0,22, IC à 95 % [0,16 à

0,32], [p < 0,0001]). Le sugammadex à 4 mg/kg a permis la décurarisation d'un bloc neuromusculaire profond avec une moyenne géométrique de 2,0 minutes, ce qui est comparable aux résultats observés chez les adultes. Ces effets étaient constants pour toutes les cohortes d'âge étudiées (2 ans à moins de 6 ans ; 6 ans à moins de 12 ans ; 12 ans à moins de 17 ans) et tant pour le rocuronium que pour le vécuronium.

Enfants et adolescents : Pour la décurarisation courante d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium au moment de la réapparition du T2 chez les enfants et les adolescents (2 à 17 ans), il est recommandé d'administrer du sugammadex à raison de 2 mg/kg.

Une dose de sugammadex de 4 mg/kg est recommandée pour la décurarisation courante d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium si la réapparition spontanée a atteint au moins 1 ou 2 réponses au compte post-tétanique (CPT).

La décurarisation immédiate chez les enfants et les adolescents n'a pas été étudiée.

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Sans objet.

14.4 Immunogénicité

Sans objet.

14.5 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études précliniques indiquent que le sugammadex est rapidement éliminé chez les espèces animales, bien qu'une certaine quantité du médicament soit observée dans les os et les dents de jeunes rats. Des études précliniques chez le rat adulte jeune et mature démontrent que le sugammadex n'a aucun effet indésirable sur la couleur des dents ou la qualité, la structure ou le métabolisme des os. Le sugammadex n'a aucun effet sur la réparation ou le remodelage des fractures chez le rat.

Le sugammadex a été bien toléré dans des études de quatre semaines sur la toxicité intraveineuse de doses répétées de 500 mg/kg/jour chez le rat et de 250 mg/kg/jour chez le chien. La vacuolisation de l'épithélium tubulaire rénal et/ou de l'épithélium transitionnel de la vessie survient avec l'administration parentérale de doses élevées d'une cyclodextrine chez

des espèces animales de laboratoire. Toutefois, l'administration d'une dose quotidienne de sugammadex n'a eu aucun effet sur la fonction rénale et n'a pas altéré la morphologie tissulaire.

Cancérogénicité : La cancérogénicité n'a pas été évaluée compte tenu de l'utilisation attendue du sugammadex et de l'absence de potentiel de génotoxicité.

Génotoxicité : Le sugammadex n'a provoqué ni mutations génétiques, ni aberrations chromosomiques *in vivo* ou *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Le sugammadex n'a pas altéré la fertilité des rats mâles ou femelles qui recevaient une dose de 500 mg/kg/jour, ce qui représente des expositions environ 6 à 50 fois plus élevées que celles observées chez l'humain aux doses recommandées. De plus, aucune altération morphologique des organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observée au cours d'études de toxicité de quatre semaines menées chez le rat et le chien. Le sugammadex ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin.

Une étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire a été menée chez des rats Sprague-Dawley : le sugammadex à raison de 20, 100 et 500 mg/kg (0,2, 1 et 6 fois la DMRH, qui est de 16 mg/kg, respectivement, d'après la comparaison des ASC) a été administré aux mâles quotidiennement, pendant 29 jours, avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, ainsi qu'aux femelles, quotidiennement, pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 5 postcoïtus. L'étude n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité.

Lors d'une étude sur le développement de l'embryon et du fœtus menée chez des rats, les femelles gravides ont reçu quotidiennement du sugammadex par voie intraveineuse à raison de 0, 20, 100 et 500 mg/kg (0,2, 1 et 6 fois la DMRH qui est de 16 mg/kg/jour, respectivement, d'après la comparaison des ASC) pendant l'organogenèse (âge gestationnel : 6 à 17 jours). Aucun changement lié au traitement n'a été observé chez les mères, les embryons et les fœtus.

Lors d'une autre étude sur le développement de l'embryon et du fœtus, des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides ont reçu chaque jour, par voie intraveineuse, du sugammadex à raison de 0, 20, 65 et 200 mg/kg (0,6, 2 et 8 fois la DMRH, respectivement, d'après la comparaison des ASC) pendant l'organogenèse (âge gestationnel : 6 à 18 jours). Des diminutions du poids corporel fœtal (10 % et 14 %, respectivement) ont été observées dans la progéniture des lapines qui avaient reçu des doses de 65 mg/kg et 200 mg/kg. De plus, on a noté une ossification incomplète de la sternèbre et l'absence d'ossification du premier métacarpien lorsque les mères avaient reçu une dose de 200 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle a aussi été observée avec la dose de 200 mg/kg. Compte tenu des effets observés

du sugammadex sur les os, il est possible que ces résultats soient attribuables au médicament. Aucun signe de tératogénicité n'a été noté, quelle que soit la dose administrée.

Toxicologie particulière : Après l'injection du médicament par voie intraveineuse à des rats, la rétention osseuse et dentaire du sugammadex s'est produite avec des demi-vies moyennes de 172 et 8 jours, respectivement. Lors d'une étude *in vitro*, le sugammadex s'est lié à l'hydroxyapatite et s'est réparti dans la zone de formation osseuse où l'hydroxyapatite sert à la minéralisation *in vivo*.

Lors d'études sur la toxicité osseuse menées chez des rats adultes, une seule dose de sugammadex de 2000 mg/kg (environ 24 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH], qui est de 16 mg/kg, d'après la comparaison des ASC) administrée à des rats adultes, a causé une légère augmentation de la résorption osseuse, mais n'a eu aucun effet sur la couleur des dents. Aucun effet indésirable osseux n'a été noté après l'administration d'une seule dose de sugammadex à raison de 500 mg/kg (4 fois la DMRH, qui est de 16 mg/kg, d'après la comparaison des ASC plasmatiques).

Lors d'une étude sur la réparation osseuse, des rats adultes ont reçu du sugammadex par voie intraveineuse une fois par semaine, pendant 6 semaines, à raison de 0, 30, 120 et 500 mg/kg (environ 0,4, 1 et 6 fois la DMRH, respectivement, d'après la comparaison des ASC). D'après les données histologiques, les animaux ayant reçu la dose élevée avec un traitement postfracture ont montré un accroissement statistiquement significatif de la formation du cal osseux, et une diminution de l'ostéoformation, ce qui indique un léger retard possible du processus de guérison osseuse. Toutefois, on n'a noté aucun effet statistiquement significatif sur le volume osseux ou sur la densité minérale osseuse.

Toxicité juvénile : Lors d'une étude sur le dépôt osseux du médicament, les concentrations de sugammadex étaient significativement plus élevées chez les jeunes rats que chez les rats adultes (13 % vs 3 % de la dose administrée, respectivement) après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse de 30 mg/kg (0,3 fois la DMRH d'après la comparaison des ASC chez l'adulte).

Lors d'une étude sur la toxicité osseuse menée chez des jeunes animaux, des rats âgés de 7 jours ont reçu par voie intraveineuse, une fois par jour, pendant 28 jours, 0, 30, 120 et 500 mg/kg de sugammadex (environ 0,1, 0,6 et 3 fois la DMRH, respectivement, d'après la comparaison des ASC chez l'adulte). À raison de 120 et de 500 mg/kg, le sugammadex a diminué la longueur de l'ulna et du fémur d'environ 3 % ; cette longueur ne s'est pas normalisée après l'arrêt du traitement pendant 8 semaines. À ces doses, une décoloration blanchâtre réversible et un trouble de formation de l'émail ont aussi été observés au niveau des incisives. Dans les molaires, cet effet a seulement été observé avec la dose de 500 mg/kg. La dose sans effet observé (DSEO) était de 30 mg/kg.

Lors d'une seconde étude sur la toxicité osseuse menée sur de jeunes animaux, des rats âgés de 7 jours ont reçu une fois par semaine, pendant 8 semaines, 0, 7,5, 30 et 120 mg/kg (jusqu'à 1,2 fois la DMRH, qui est de 16 mg/kg, d'après la comparaison des ASC chez l'adulte). Aucun effet indésirable sur les os ou les dents n'a été noté.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Bridion® (Solution de 100 mg/mL pour injection intraveineuse), Numéro de contrôle de la présentation : 234372, Merck Canada Inc. (18 octobre 2021).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrTeva-Sugammadex injectable

Sugammadex injectable

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Teva-Sugammadex injectable, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur Teva-Sugammadex injectable.

Mises en garde et précautions importantes

- Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de la santé dûment formés, qui connaissent bien son utilisation, son mode d'action, ses caractéristiques et les complications des bloqueurs neuromusculaires et des agents décurarisants.
- Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques. Les réactions allergiques ou les réactions de type allergique graves peuvent mettre la vie en danger.

À quoi Teva-Sugammadex pour injection sert-il ?

Teva-Sugammadex pour injection est utilisé pour aider à accélérer la récupération musculaire après une intervention chirurgicale chez les adultes, les adolescents et les enfants de deux ans ou plus.

Comment Teva-Sugammadex injectable agit-il ?

Lorsque vous devez subir une chirurgie, on vous administre des médicaments qui aident vos muscles à se détendre complètement. Ces types de médicaments sont appelés « relaxants musculaires ». Le rocuronium et le vécuronium sont un type de relaxant musculaire que le médecin pourrait vous administrer avant votre chirurgie. Lorsque vos muscles sont détendus, il est plus facile pour le médecin de réaliser la chirurgie. À la fin de votre chirurgie, Teva-Sugammadex injectable est administré pour aider à enrayer les effets de ces relaxants musculaires.

Quels sont les ingrédients de Teva-Sugammadex injectable ?

Ingrédient médicinal : Sugammadex (sous forme de sugammadex sodique)

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique, eau pour injection, hydroxyde de sodium.

Teva-Sugammadex injectable est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection : Solution injectable de 100 mg/mL de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique)

Vous ne devez pas prendre Teva-Sugammadex injectable si :

- vous êtes allergique au sugammadex ou à tout autre ingrédient de Teva-Sugammadex injectable. Si vous avez des allergies, y compris des allergies à certains aliments ou à d'autres médicaments, dites-le au médecin qui vous administrera l'anesthésie.

Avant de prendre Teva-Sugammadex injectable, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des problèmes cardiaques ;
- vous êtes atteint ou vous avez déjà eu une maladie du foie ;
- vous présentez une rétention d'eau (œdème) ;
- vous êtes atteint ou vous avez déjà eu une maladie rénale, ou vous êtes sous dialyse ; Cette information est importante, car Teva-Sugammadex injectable est éliminé de l'organisme par les reins. Informez le médecin qui vous administrera l'anesthésie si c'est votre cas.
- vous êtes enceinte ou croyez l'être ;
- vous allaitez ;
- vous êtes atteint d'une maladie connue pour augmenter le risque de saignement (trouble de la coagulation du sang) ;
- vous avez déjà eu des problèmes au niveau des voies aériennes ou des poumons.

Autres mises en garde pertinentes

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Le médecin vous informera du moment où il sera sécuritaire de conduire ou de faire fonctionner des machines après avoir reçu Teva-Sugammadex injectable. Teva-Sugammadex injectable ne devrait pas avoir d'effets sur la vigilance ou la concentration.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Sugammadex injectable :

- le torémifène (utilisé pour traiter le cancer du sein) ;
- l'acide fusidique (utilisé pour traiter des infections).

Il est important d'informer le médecin qui vous administrera l'anesthésie si vous avez pris récemment l'un de ces médicaments.

Teva-Sugammadex injectable peut avoir un effet sur les contraceptifs hormonaux utilisés pour prévenir la grossesse.

Teva-Sugammadex injectable peut diminuer l'efficacité des méthodes contraceptives, car il diminue la quantité d'hormone progestative que vous recevez. Avertissez votre médecin si vous utilisez actuellement l'un des moyens de contraception suivants :

- « pilule » ;
- anneau vaginal ;
- implants contraceptifs ;
- dispositif intra-utérin.

Si vous :

- prenez la « pilule » le jour même où Teva-Sugammadex injectable vous est administré, suivez les instructions relatives à l'oubli d'une dose de contraceptif oral figurant sur la notice d'emballage ;
- utilisez une autre méthode de contraception **non orale** (p. ex. un anneau vaginal, un implant contraceptif ou un dispositif intra-utérin), vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale (comme un condom) en sus, pendant les sept jours qui suivent.

Effets sur les analyses sanguines

En général, Teva-Sugammadex injectable n'a pas d'effet sur les analyses de laboratoire. Cependant, il peut modifier les résultats d'une analyse sanguine utilisée pour vérifier la concentration de progestérone (une hormone).

Comment Teva-Sugammadex injectable se prend-il ?

Teva-Sugammadex injectable vous sera administré par un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments utilisés pour une chirurgie. Il est administré dans une veine, en une seule injection.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de Teva-Sugammadex injectable dont vous avez besoin. Cette dose dépend de votre poids et du niveau de relaxation musculaire que vous présentez encore.

Dose habituelle : Entre 2 mg et 4 mg par kg de poids corporel. Le médecin calculera la dose exacte qui vous sera administrée.

Surdosage

Le médecin surveillera attentivement votre état. Teva-Sugammadex injectable est réservé uniquement à l'emploi en milieu hospitalier.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une dose trop élevée de Teva-Sugammadex injectable, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Sans objet.

Effets secondaires possibles de Teva-Sugammadex

Après l'administration de Teva-Sugammadex injectable, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si, après votre opération, vous présentez un effet secondaire qui n'a pas été mentionné dans ce dépliant ou si vous remarquez que l'un ou l'autre de ces effets secondaires s'aggrave, dites-le immédiatement au médecin ou à l'infirmière.

- Une réaction allergique, comme :
 - des démangeaisons de la peau ou une rougeur de la peau ;
 - une enflure de la langue et/ou de la gorge ;
 - un essoufflement ;
 - des variations de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, entraînant parfois une baisse importante de la tension artérielle ;
 - des réactions allergiques ou de type allergique graves (anaphylaxie) pouvant être fatales.
- Un ralentissement de la fréquence cardiaque pouvant mettre votre vie en danger.
- Des complications durant la chirurgie, par exemple :
 - de la difficulté à respirer ;
 - une variation de la fréquence cardiaque ;
 - une toux ou des mouvements ;
 - une anesthésie légère qui nécessite l'attention de votre médecin.
- Une diminution de la tension artérielle pendant l'intervention chirurgicale ;
- Un retour de la relaxation musculaire après l'intervention ;
- Un essoufflement en raison de spasmes musculaires au niveau des voies aériennes (bronchospasme ou laryngospasme).

Cette liste ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Sugammadex injectable. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Le centre hospitalier conservera Teva-Sugammadex injectable conformément aux conditions d'entreposage appropriées.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Sugammadex injectable :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 6 août 2024