

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}pms-SUGAMMADEX

sugammadex injectable

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

Antagoniste sélectif de relaxants musculaires

Pharmascience Inc.
6111 ave. Royalmount, bureau 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

Date d'approbation :
2025-12-12

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 302098

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2025-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants	2025-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2025-12

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	9
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14

8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	16
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1	Interactions médicamenteuses graves	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique	22
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		26
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	27
14.2	Résultats de l'étude – adultes	32
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17	MONOGRAPHIES DE DE RÉFÉRENCE	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-SUGAMMADEX (sugammadex injectable) est indiqué pour la :

décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adultes et les enfants qui doivent subir une intervention chirurgicale.

1.1 Enfants

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de sugammadex injectable la population pédiatrique (sujets âgés de 0 à 17 ans) ont été démontrées (voir [7.1.3 Enfants](#)).

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

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

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 études cliniques](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- pms-SUGAMMADEX 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.
- pms-SUGAMMADEX 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](#); [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 recommandée de pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX.
- L'utilisation de pms-SUGAMMADEX 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 benzylisoquinolines (p. ex., atracurium et cisatracurium).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Enfants (de la naissance à 17 ans) :** Comme pour les adultes, la dose est calculée en fonction du poids réel.

Une dose de pms-SUGAMMADEX à 2 mg/kg 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 pms-SUGAMMADEX à 4,0 mg/kg 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 n'a pas été étudiée chez les enfants. L'administration de doses supérieures à 4 mg/kg n'est pas recommandée pour la décurarisation courante d'un bloc neuromusculaire, car elle pourrait être associée à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité et d'autres effets indésirables.

- **Adultes :** pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX

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

Après un bloc induit par le rocuronium uniquement

Pour une décurarisation immédiate, une dose de 16 mg/kg de pms-SUGAMMADEX 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 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](#)).

- **Délais d'attente avant la réadministration de bloqueurs neuromusculaires pour l'intubation après la décurarisation avec pms-SUGAMMADEX** : Un délai d'attente minimal est nécessaire avant d'administrer un bloqueur neuromusculaire stéroïdien après l'administration de pms-SUGAMMADEX. 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 pms-SUGAMMADEX)

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 avec pms-SUGAMMADEX, 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 pms-SUGAMMADEX, un délai d'attente de 24 heures est suggéré.

- **Insuffisance rénale** : L'administration de pms-SUGAMMADEX 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](#)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 30 et < 80 mL/min); 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 pms-SUGAMMADEX 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** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, quel qu'en soit le degré. pms-SUGAMMADEX est principalement excrété par les reins. Il est possible que le délai de récupération soit plus long (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)). 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 pms-SUGAMMADEX doit être calculée en fonction du poids corporel réel. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

La solution de pms-SUGAMMADEX doit être inspectée visuellement pour vérifier sa clarté, les particules, les précipitations, la décoloration et les fuites avant l'administration.

pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX et celle d'autres médicaments. Il convient d'examiner le cathéter pour déceler tout signe de fuite.

Chez les enfants, pms-SUGAMMADEX 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 du flacon à dose unique de 2 mL de pms-SUGAMMADEX (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](#)).

pms-SUGAMMADEX 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 %,
- chlorure de sodium à 0,45 % et dextrose à 2,5 %;
- lactate de Ringer;
- solution de Ringer;
- dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,9 %;
- isolyte P dans du dextrose à 5 %.

pms-SUGAMMADEX ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux, sauf ceux mentionnés ci-dessus. Une incompatibilité physique a été observée avec le vérapamil, l'ondansétron et la ranitidine.

Toutes les étapes de dilution et d'administration doivent être effectuées à l'aide de matériaux et de récipients sans PVC.

4.5 Dose oubliée

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 sugammadex injectable était bien toléré à des doses allant jusqu'à 96 mg/kg. pms-SUGAMMADEX 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 de sugammadex injectable diminue d'environ 70 % après une séance de dialyse de 3 à 6 heures.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution injectable, 100 mg/mL (sous forme de sugammadex sodique)	acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et de l'eau pour injection.

pms-SUGAMMADEX se présente sous forme de solution injectable contenant 100 mg/mL de sugammadex sous forme de sugammadex sodique (108,8 mg/mL) avec un dérivé mono-hydroxyle (OH) dont la concentration peut aller jusqu'à 4 mg/mL.

pms-SUGAMMADEX est une solution aqueuse stérile, à usage unique, sans agent de conservation, claire, incolore à légèrement jaune-brun, qui est essentiellement exempt de particules visibles dans un flacon en verre incolore de type I avec un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium avec un « flip top » orange. Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité, entre 300 et 500 mOsm/kg.

Le bouchon en caoutchouc du flacon n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel. Présentation sous forme de boîtes de 10 flacons de 2 mL ou de 5 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 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 de sugammadex, 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.

Cardiovasculaire

- Bradycardie marquée :
Chez les enfants de tous âges et les adultes, une bradycardie marquée a été observée quelques minutes après l'administration de sugammadex pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire. Certains cas ont nécessité une intervention médicale. Des cas isolés de bradycardie avec arrêt cardiaque ont également 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 :
pms-SUGAMMADEX, 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](#)).

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 international normalisé (RIN) [TP(RIN)] 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(RIN) 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(RIN) 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.

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, Hématologique](#)).

Neurologique

- Conduite de véhicules et utilisation de machines :
pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 pms-SUGAMMADEX 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 avec pms-SUGAMMADEX, 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 pms-SUGAMMADEX 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 minimale 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 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 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Travail et accouchement : On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de 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 Femmes qui allaitent

L'excrétion de sugammadex injectable dans le lait humain n'a pas été étudiée. pms-SUGAMMADEX 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 (de la naissance à 17 ans)

Les données sur l'innocuité et l'efficacité de sugammadex injectable pour la décurarisation courante appuient son utilisation chez cette population de patients.

La décurarisation immédiate n'a pas été étudiée chez les enfants. L'administration de doses supérieures à 4 mg/kg n'est pas recommandée pour la décurarisation courante d'un bloc neuromusculaire, car elle pourrait être associée à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité et d'autres effets indésirables (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Lors d'une étude clinique menée auprès de personnes âgées, après l'administration de 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 T_4/T_1 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement 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 à 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, 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 le sugammadex injectable, 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 avec 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 injectable, 1,5 % avec la néostigmine).

Enfants :

De 2 à 17 ans :

L'innocuité de 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 avec sugammadex injectable à 2 mg/kg ou à 4 mg/kg. 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.

De la naissance à moins de 2 ans :

L'innocuité de sugammadex injectable a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par un comparateur actif menée chez des enfants âgés de 0 à moins de 2 ans et dans laquelle 138 participants ont reçu le traitement à l'étude. Les effets indésirables survenus chez au moins 5 % des enfants étaient les vomissements (9 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg), la pyrexie (7 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg), la douleur associée à l'intervention (41 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg; 54 % dans le groupe ayant reçu 4 mg/kg) et les vomissements associés à l'intervention (7 % dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg). Le profil d'innocuité était généralement conforme à celui observé chez les enfants âgés de 2 à moins de 17 ans et chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés dans les études 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 1 078 sujets exposés à 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 avec 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 avec 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 avec 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 système et organe	Effets indésirables survenus en cours de traitement (terme privilégié)	Sugammadex injectable	Placebo
		(N = 1 078)	(N = 544)
		n %	n %
Lésions, intoxications et complications d'une intervention	Complication au niveau des voies aériennes 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,	Toux	51 (5)	11 (2)

thoraciques et médiastinaux			
-----------------------------	--	--	--

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 :

- **Complication au niveau des voies aériennes liées à l'anesthésie :**
Les complications au niveau des voies aériennes liées à l'anesthésie 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).
- **Complication 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](#)).
- **Complication d'une intervention :**
Les complications procédurales 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 à 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 avec 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 avec 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 injectable, 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 1/1 000 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 = 2 022), 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 post-commercialisation) 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 études cliniques – enfants

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](#)).

Dans une étude clinique menée auprès d'enfants âgés de 0 à moins de 2 ans, la fréquence de la bradycardie signalée chez les patients traités avec le sugammadex à 2 mg/kg ou à 4 mg/kg était de 2,3 % (1/44 patients) et de 3,2 % (2/63 patients), 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 études cliniques

Sans objet.

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

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été notés dans la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de 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 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 de 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 sugammadex 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 pms-SUGAMMADEX (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 à le 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 de pms-SUGAMMADEX.

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 sa concentration plasmatique peut être relativement élevée. Par conséquent, le vécuronium ou le rocuronium peuvent être déplacés du complexe formé avec pms-SUGAMMADEX. Le délai de récupération du rapport T_4/T_1 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 T_4/T_1 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 de 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 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 pms-SUGAMMADEX 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'éthinylestradiol, 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 pms-SUGAMMADEX 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-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

- **Interférence avec les analyses de laboratoire**

pms-SUGAMMADEX 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. pms-SUGAMMADEX ne devrait pas interférer avec les tests de dosage de l'éthinylestradiol.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Sugammadex injectable est une gamma-cyclodextrine modifiée qui est un antagoniste sélectif d'agents relaxants musculaires. 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 de 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, 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 états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique du sugammadex a fait l'objet de deux études cliniques chez les enfants dans le cadre desquelles 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. Dans une étude, les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ont été estimés chez des enfants âgés de 2 à moins de 17 ans répartis en trois groupes d'âge (de 2 à moins de 6 ans, de 6 à moins de 12 ans et de 12 à moins de 17 ans). Dans l'autre étude, les paramètres pharmacocinétiques du sugammadex ont été estimés chez des enfants âgés de 0 à moins de 2 ans répartis en quatre groupes d'âge (de la naissance à 27 jours, de 28 jours à moins de 3 mois, de 3 mois à moins de 6 mois, de 6 mois à moins de 2 ans). Chez les enfants, la clairance et le volume de distribution augmentent avec l'âge. 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, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

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** : 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.

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 Âge Poids corporel	Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)			Clairance (mL/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Demi-vie d'élimination (h)
Adultes	Normale		100	84 (26)	13	2,2 (23)
40 ans 75 kg	Altérée	Légère	50	48 (28)	15	4,1 (25)
		Modérée	30	29 (28)	15	7,0 (26)
		Grave	10	8,9 (27)	16	23 (27)
Patients âgés	Normale		80	73 (27)	13	2,6 (25)
75 ans 75 kg	Altérée	Légère	50	48 (27)	15	4,1 (25)
		Modérée	30	29 (26)	15	6,9 (25)
		Grave	10	8,9 (28)	16	23 (27)
Adolescents	Normale		95	71 (27)	10	2,0 (23)
15 ans 56 kg	Altérée	Légère	48	41 (28)	11	3,8 (25)
		Modérée	29	25 (28)	12	6,3 (25)
		Grave	9,5	7,4 (28)	12	22 (28)
Patients appartenant à la phase intermédiaire de l'enfance	Normale		60	39 (29)	5,8	2,1 (24)
9 ans 28 kg	Altérée	Légère	30	21 (27)	6,3	4,0 (25)
		Modérée	18	12 (28)	6,5	6,8 (26)
		Grave	6,0	3,3 (28)	6,7	25 (27)
Patients	Normale		37	22 (26)	3,4	2,1 (24)

appartenant à la petite enfance						
3,5 ans 15 kg	Altérée	Légère	18	11 (28)	3,5	4,2 (25)
		Modérée	11	6,1 (27)	3,6	7,6 (27)
		Grave	3,7	1,6 (27)	3,7	28 (27)
Tout-petits	Normale		28	16 (28)	2,5	2,1 (24)
1,5 an 11 kg	Altérée	Légère	14	7,6 (28)	2,5	4,4 (26)
		Modérée	8,4	4,2 (28)	2,6	7,9 (28)
		Grave	2,8	1,1 (27)	2,6	29 (27)
Nourrissons	Normale		21	12 (28)	1,8	2,2 (24)
6 mois 7,9 kg	Altérée	Légère	11	5,4 (27)	1,9	4,6 (26)
		Modérée	6,4	2,9 (26)	1,9	8,3 (26)
		Grave	2,1	0,76 (28)	1,9	32 (27)
Nouveau-nés	Normale		13	13 (28)	1,1	1,3 (22)
15 jours 3,8 kg	Altérée	Légère	6,4	5,7 (26)	1,1	2,7 (23)
		Modérée	3,9	3,1 (27)	1,1	4,8 (26)
		Grave	1,3	0,77 (27)	1,1	18 (26)

* CV = coefficient de variation

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Solution pour injection non-diluée :

Conserver : 15°C à 30°C. Ne pas congeler. Garder le flacon dans son emballage pour le protéger de la lumière. Lorsqu'il n'est pas à l'abri de la lumière, le flacon doit être utilisé dans les 5 jours.

Solution pour injection diluée :

Conserver de 2°C à 25°C pour pas plus de 48 heures.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

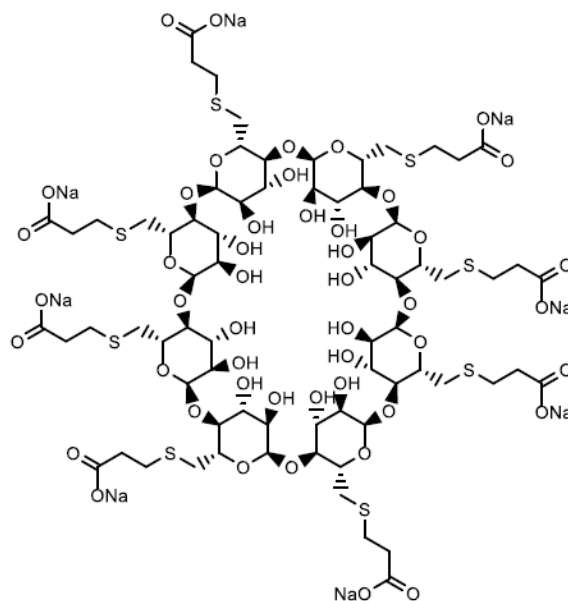
Nom propre : sugammadex sodique

Nom chimique : Cyclooctakis-(1→4)-{6-S-[2-(carboxylato de sodium)éthyl]-6-thio-α-D-glucopyranosyl}6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-octakis-S-(2-carboxyéthyl)
6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G,6^H-octathio-γ-cyclodextrine sel de sodium (1:8)

Formule moléculaire : C₇₂H₁₀₄Na₈O₄₈S₈

Masse moléculaire : 2177,97 g / mol

Formule de structure :



pms-SUGAMMADEX peut contenir jusqu'à 4 mg/mL du dérivé mono-OH du sugammadex. Le nom chimique de ce dérivé est : 6-Hepta-désoxy-6-hepta-(2-carboxyéthyl)thio-γ-cyclodextrine; sa masse moléculaire est de 1914.00 g/mol.

Propriétés physicochimiques :

Aspect : Le sugammadex octasodium est une poudre blanche à blanc cassé.

Point de fusion : Le sugammadex sodique est un composé qui n'a ni point de fusion ni intervalle de fusion. Il se décompose à environ 220 °C.

Solubilité : Le sugammadex octasodium est très soluble dans l'eau et très légèrement à légèrement soluble dans les solvants organiques polaires.

pH : Entre 7 et 8.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan 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 posologique, dose, voie d'administration, posologie et durée	Diagnostic (critères d'inclusion)	Inscrits/traités/ ont terminé l'étude, selon le groupe de traitement	Sexe ^a H/F	Âge (années) ^a Moyen/médian/ tranche d'âge	Paramètre 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 + 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	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

<p>19.4.302</p> <p>8 centres (É.-U.)</p> <p>Terminée</p> <p>(nov. 2005 à nov. 2006)</p>	<p>Démontrer que la récupération après décurarisation d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium après la 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</p>	<p>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</p>	<p>Sugammadex : 100 mg/mL Dose : 4,0 mg/kg par voie IV, dose unique</p> <p>Bromure de rocuronium : 10 mg/mL Dose : 0,6 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Bromure de vécuronium : 1 mg/mL Dose : 0,1 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Eau stérile pour injection : flacons de 20 mL</p> <p>Néostigmine : 1 mg/mL Dose : 70 mcg/kg par voie IV, dose unique</p> <p>Glycopyrrolate : 0,2 mg/mL Dose : 14 mcg/kg par voie IV, dose unique</p>	<p>Âgé de 18 ans ou plus, état physique de classes I à IV de l'ASA, devant subir une intervention non urgente, sous anesthésie générale, en décubitus dorsal, avec administration de rocuronium ou de vécuronium pour l'intubation endotrachéale et le maintien du bloc neuromusculaire</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 48/37/37</p> <p>Rocuronium + néostigmine : 40/38/37</p> <p>Vécuronium + sugammadex : 52/46/46</p> <p>Vécuronium + néostigmine : 42/36/35</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 16/21</p> <p>Rocuronium + néostigmine : 17/21</p> <p>Vécuronium + sugammadex : 17/29</p> <p>Vécuronium + néostigmine : 21/15</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 52/51/19-85</p> <p>Rocuronium + néostigmine : 54/54/30-73</p> <p>Vécuronium + sugammadex : 50/51/25-78</p> <p>Vécuronium + néostigmine : 57/60/29-77</p>	<p>Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9</p>
<p>19.4.310</p> <p>8 centres (ES, FR, GB, IT)</p> <p>Terminée</p> <p>(nov. 2005 à mai 2006)</p>	<p>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 T₂; évaluer l'innocuité d'une dose unique de 2,0 mg/kg de sugammadex et 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</p>	<p>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</p>	<p>Sugammadex : 100 mg/mL Dose : 2,0 mg/kg par voie IV, dose unique</p> <p>Bromure de rocuronium : 10 mg/mL Dose : 0,6 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Bésylate de cisatracurium : 2 mg/mL Dose : 0,15 mg/kg + doses d'entretien, par voie IV</p> <p>Néostigmine et glycopyrrolate (prémélangés) : 2,5 mg/mL (néostigmine) et 0,5 mg/mL (glycopyrrolate) Dose : 50 mcg/kg</p>	<p>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</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 40/34/33</p> <p>Cisatracurium + néostigmine : 44/39/39</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 14/20</p> <p>Cisatracurium + néostigmine : 23/16</p>	<p>Rocuronium + sugammadex : 49/48/23-76</p> <p>Cisatracurium + néostigmine : 42/40/22-69</p>	<p>Délai entre le début de l'administration du produit expérimental et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9</p>

	cisatracurium		par voie IV, dose unique					
--	---------------	--	--------------------------	--	--	--	--	--

a Sujets 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 posologique Voie d'administration	Diagnostic (critères d'inclusion)	Inscrits/traités/ont terminé l'étude, selon le groupe de traitement (par groupe d'âge)	Sexe ^a H/F	Âge (années)a Moyen/médian /tranche d'âge	Paramètre principal									
19.4.306 6 centres (Allemagne, R.-U., Finlande, France) Terminée (mai 2005 – mai 2006)	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 n = 6/6/6 n = 6/6/6 n = 6/8 ^b /8 ^b n = 6/6/6 Total n = 30/31/31	0/5 3/3 3/3 4/4 3/3 13/18	14 (1) 14 (13-15) 15 (2) 15 (12 – 17) 14 (0) 14 (14 – 15) 14 (2) 15 (12 – 16) 15 (2) 15 (12 – 17)			
			Dose 0,5 mg/kg 1,0 mg/kg 2,0 mg/kg iv												Adultes 18 – 61 ans n = 6/6/6 n = 6/5/4 n = 6/5/5	4/2 3/2 4/1	41 (17) 46 (20-59) 37 (8) 35 (28-48) 38 (10)

			4,0 mg/kg		n = 6/6/6	4/2	39 (23-51)	
			Placebo		n = 6/5/5	6/0	38 (14)	
					Total n =	21/7	40 (18-59)	
					30/28/27		49 (12)	
							51 (27-61)	
							41 (13)	
							42 (18-61)	

Tableau 6c : Aperçu de l'étude P089

N° de protocole	Objectifs de l'étude	Protocole de l'étude	Dose	Diagnostic	Nombre de patients (nbre traité par groupe d'âge)	Sexe H/F	Âge moyen (É.- T.) Tranche d'âge médiane	Paramètre 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	État physique de classes I, II et III de l'ASA	2 à < 6 ans n = 22	Temps écoulé avant la récupération du rapport Td4 ≥ 0,9	7,7 (4,6)	Temps écoulé avant la récupération du rapport Td4 ≥ 0,9
			4,0 mg/kg		n = 80		7,0 (2 à 16)	
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 12			
					Total n = 114			
			2,0 mg/kg		6 à < 12 ans n = 15		7,8 (4,4)	
			4,0 mg/kg		n = 64		7,0 (2 à 16)	
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 13			
					Total n = 92			
			2,0 mg/kg		12 à < 17 ans n = 14		8,5 (4,3)	
			4,0 mg/kg		n = 47		8,0 (2 à 16)	
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 19			
					Total n = 70			
P169	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	État physique de classes I, II et III de l'ASA	Naissance à 27 jours n = 11	92/46	164,3 (168,0)	Temps écoulé avant la récupération neuromusculaire
			4,0 mg/kg		n = 12		100,5 (1 à 720)	
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 5			
			2,0 mg/kg		28 jours à moins de 3 mois n = 9			
			4,0 mg/kg		n = 17			
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 9			
					Total n = 35			
			2,0 mg/kg		3 mois à moins de 6 mois n = 10			
			4,0 mg/kg		n = 19			
			Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		n = 8			
					Total n = 37			

			2,0 mg/kg 4,0 mg/kg Néostigmine + (glycopyrrolate ou atropine)		6 mois à moins de 2 ans n = 14 n = 15 n = 9 Total n = 38		
--	--	--	---	--	---	--	--

^a Sujets traités

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

14.2 Résultats de l'étude – adultes

pms-SUGAMMADEX 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 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 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 à 1,7)	18,5 (14,3 à 23,9)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	1,4 (0,9 à 5,4)	17,6 (3,7 à 106,9)	
Vécuronium			
N	48	45	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	2,8 (2,3 à 3,4)	16,8 (12,9 à 21,9)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	2,1 (1,2 à 64,2)	18,96 (2,9 à 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 transformés en logarithmes

De manière générale, le retour du rapport T₄/T₁ à 0,9 après la réapparition de T₂ a été plus rapide avec le sugammadex 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.

Figure 1 : 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

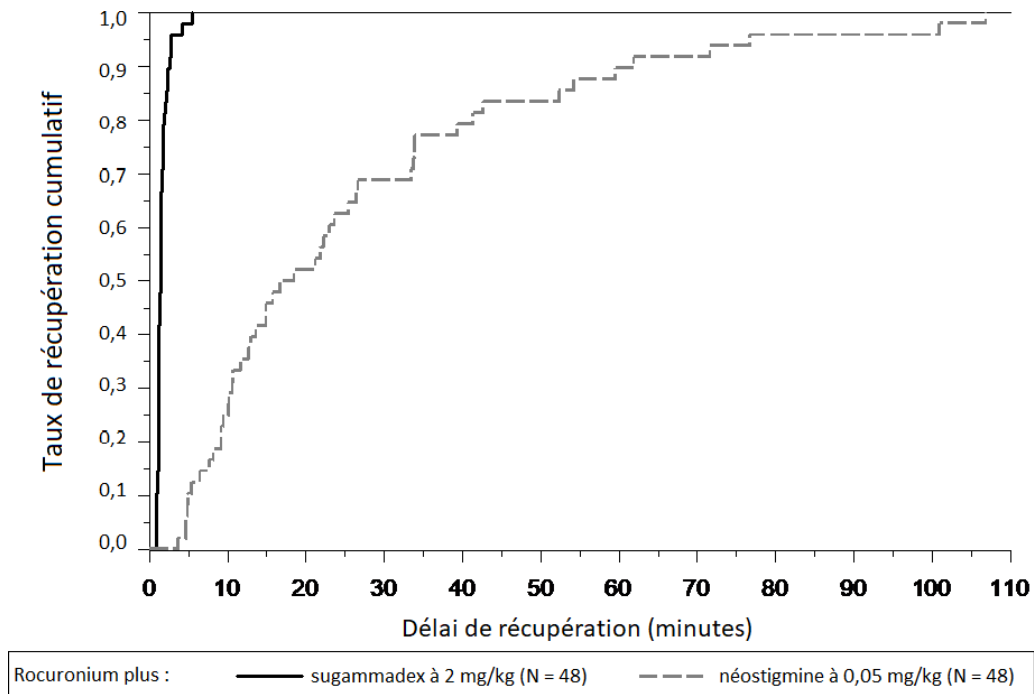
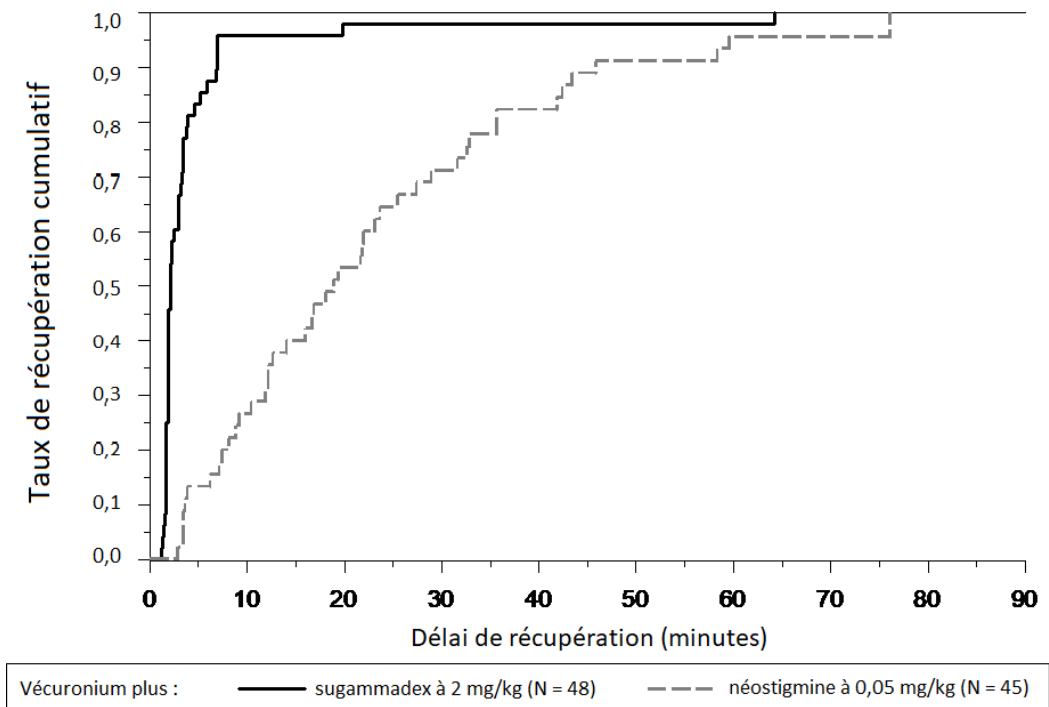


Figure 2 : Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition du T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de vécuronium



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 injectable 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.

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 à 2,4)	8,8 (7,4 à 10,4)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	1,9 (0,7 à 6,4)	7,2 (4,2 à 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 transformés en logarithmes

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 injectable 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 injectable ou de la néostigmine et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 a été évalué (tableau 9).

Tableau 9 : Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine en présence d'un bloc neuromusculaire profond (1 ou 2 réponses au CPT) et la récupération du rapport T₄/T₂ 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	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	2,9 (2,5 à 3,4)	50,4 (43,5 à 58,4)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	2,7 (1,2 à 16,1)	49,0 (13,3 à 145,7)	
Vécuronium			
N	47	36	
Moyenne géométrique (IC à 95 %)	4,5 (3,3 à 6,0)	66,2 (55,6 à 78,9)	< 0,0001
Médiane (intervalle)	3,3 (1,4 à 68,4)	49,9 (46,0 à 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 transformés en logarithmes

Le 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'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 $T_4/T_1 \geq 0,9$ 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 deux réponses au CPT et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de rocuronium

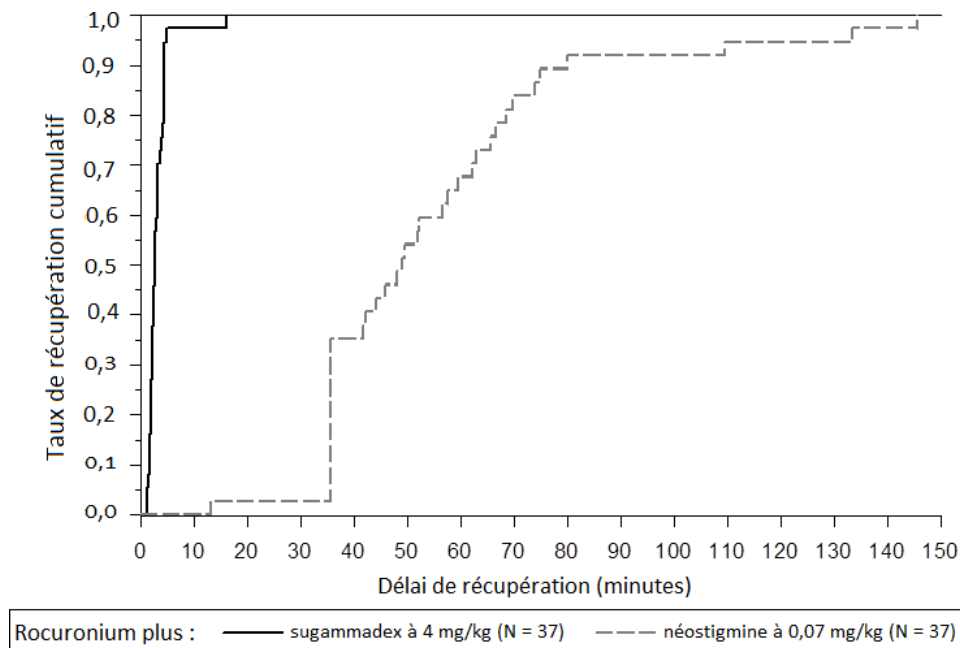
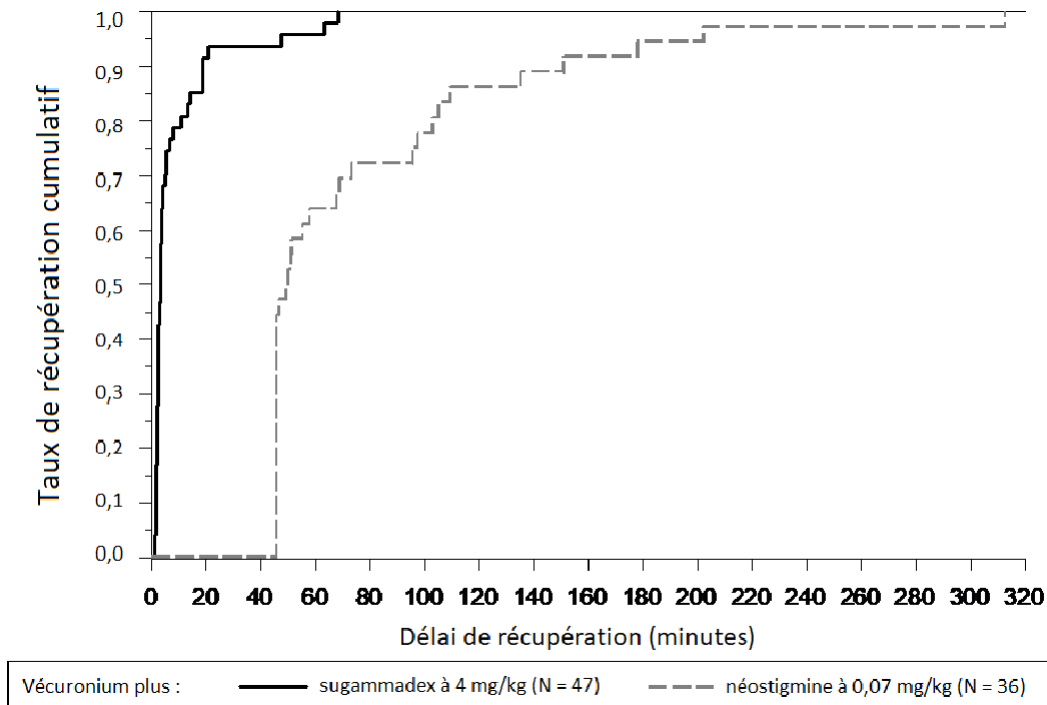


Figure 4 : Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex injectable ou de néostigmine à la réapparition d'une ou deux réponses au CPT et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 après injection de vécuronium



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

Pour la décurarisation courante d'un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium au moment de la réapparition du T_2 chez les enfants et les adolescents (2 à 17 ans), il est recommandé d'administrer du sugammadex à 2 mg/kg.

Une dose de sugammadex à 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 n'a pas été étudiée.

De 2 à moins de 17 ans :

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 Td4 \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.

De la naissance à moins de 2 ans :

Au total, 138 patients âgés de 0 à moins de 2 ans ont été traités dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par un comparateur actif visant à 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. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, le temps écoulé avant la récupération neuromusculaire, était significativement plus rapide (p = 0,0002) chez les participants ayant reçu le sugammadex à 2 mg/kg (médiane de 1,4 minute) comparativement à la néostigmine (médiane de 4,4 minutes). Après un bloc neuromusculaire profond, l'administration de sugammadex à 4 mg/kg a permis une récupération neuromusculaire avec un délai médian de 1,1 minute. Ces effets ont été similaires pour toutes les cohortes d'âges étudiées (de la naissance à 27 jours; de 28 jours à moins de 3 mois; de 3 mois à moins de 6 mois et de 6 mois à moins de 2 ans).

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 2 000 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 post-fracture 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

BRIDION® (Solution pour injection intraveineuse, 100 mg/mL) numéro de contrôle 289615, Monographie de produit, Merck Canada Inc. (2025-07-31)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **pms-SUGAMMADEX**

Sugammadex injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-SUGAMMADEX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-SUGAMMADEX**.

Mises en garde et précautions importantes

- Ce médicament ne doit être administré que par des professionnels de la santé 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 sévères peuvent mettre la vie en danger.

Pour quoi utilise-t-on pms-SUGAMMADEX ?

pms-SUGAMMADEX est utilisé pour inverser les effets de certains relaxants musculaires (c'est-à-dire, le rocuronium et le vécuronium) utilisés pendant une intervention chirurgicale.

Comment pms-SUGAMMADEX 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 professionnel de la santé pourrait vous administrer avant votre chirurgie. Lorsque vos muscles sont détendus, il est plus facile pour le professionnel de la santé de réaliser la chirurgie. À la fin de votre chirurgie, **pms-SUGAMMADEX** est administré pour aider à enrayer les effets de ces relaxants musculaires.

Quels sont les ingrédients dans pms-SUGAMMADEX ?

Ingrédient médicinal : sugammadex sodique

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium et de l'eau pour injection.

pms-SUGAMMADEX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne pas utiliser pms-SUGAMMADEX si :

- vous êtes allergique au sugammadex ou à tout autre ingrédient de pms-SUGAMMADEX. Si vous avez des allergies, y compris des allergies à certains aliments ou à d'autres médicaments, dites-le au professionnel de la santé qui vous administrera l'anesthésie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-SUGAMMADEX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes cardiaques;
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie;
- si vous présentez une rétention d'eau (œdème);
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie rénale, ou si vous êtes sous dialyse. Cette information est importante, car pms-SUGAMMADEX est éliminé de l'organisme par les reins. Informez le professionnel de la santé qui vous administrera l'anesthésie si cela s'applique à vous;
- si vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- si vous allaitez;
- si vous souffrez de maladies connues pour augmenter le risque de saignement (trouble de la coagulation du sang);
- si vous avez déjà eu des problèmes au niveau des voies aériennes ou des poumons.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite et utilisation de machines : Le professionnel de la santé vous informera du moment où il sera sécuritaire de conduire ou de faire fonctionner des machines après avoir reçu pms-SUGAMMADEX. pms-SUGAMMADEX ne devrait pas avoir d'effets sur la vigilance ou la concentration.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec pms-SUGAMMADEX :

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

Il est important de dire au professionnel de la santé qui vous administrera l'anesthésie si vous avez pris ces médicaments récemment.

pms-SUGAMMADEX peut avoir un effet sur les contraceptifs hormonaux utilisés pour prévenir une grossesse :

pms-SUGAMMADEX peut diminuer l'efficacité des méthodes contraceptives, car il diminue la quantité d'hormone progestative que vous recevez. Avertissez votre professionnel de la santé si vous utilisez actuellement l'un des agents suivants :

- La « pilule » ;
- L'anneau vaginal ;
- Les implants contraceptifs ;

- Un dispositif intra-utérin.
- Si vous prenez la « pilule » le jour même où pms-SUGAMMADEX vous est administré, suivez les instructions relatives à l'oubli d'une dose de contraceptif oral figurant sur la notice d'emballage.
- Si vous utilisez d'autres méthodes contraceptives **non orales** (par exemple., un anneau vaginal, un implant contraceptif ou un dispositif intra-utérin), vous devez utiliser en plus une méthode contraceptive non hormonale (comme un condom) pendant les sept jours suivants.

Effets sur les analyses sanguines :

En général, pms-SUGAMMADEX 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 prendre pms-SUGAMMADEX :

pms-SUGAMMADEX vous sera administré par un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration des médicaments utilisés pour une chirurgie. Il est administré dans une veine, en une seule injection.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de pms-SUGAMMADEX 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 professionnel de la santé calculera la dose exacte qui vous sera administrée.

Surdosage :

Le professionnel de la santé surveillera attentivement votre état. pms-SUGAMMADEX est réservé à l'usage des hôpitaux seulement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-SUGAMMADEX ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-SUGAMMADEX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de pms-SUGAMMADEX comprennent :

- toux;
- nausées;
- vomissements;
- douleur au site d'incision;
- fièvre;
- retour de la relaxation musculaire après l'intervention chirurgicale.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
COURANT			
Bradycardie (ralentissement anormal des battements cardiaques).		X	
INCONNUE			
Réaction allergique : difficulté à avaler, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, chute de la tension artérielle, nausées, vomissements, urticaire, éruption cutanée, rougeurs sur la peau ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X
Problèmes respiratoires : toux, cabrade légère, difficulté à respirer, respiration sifflante, sensation d'étouffement, voix enrouée ou cassée, essoufflement ou coloration bleutée de la peau.		X	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision floue, nausées, vomissements ou fatigue (peut survenir au moment de se lever d'une position assise ou couchée).		X	
Autres problèmes cardiaques : anomalie du rythme cardiaque, douleur ou malaise à la poitrine, palpitations, évanouissement, essoufflement, faiblesse, fatigue, étourdissements, sensation de tête légère, coloration bleutée de la peau, transpiration ou nausées.		X	
Tachycardie (accélération anormale des battements cardiaques).		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

L'hôpital conservera pms-SUGAMMADEX conformément aux conditions d'entreposage appropriées (à une température de 15 °C à 30 °C et à l'abri de la lumière).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur pms-SUGAMMADEX :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web de Pharmascience Inc. (www.pharmascience.com), ou peut être obtenu en téléphonant Pharmascience Inc. au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 12 décembre 2025