

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sugammadex Piramal 100 mg/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL contient l'équivalent de 100 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.
Chaque flacon de 2 mL contient l'équivalent de 200 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.
Chaque flacon de 5 mL contient l'équivalent de 500 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

Excipient(s) à effet notoire

Contient jusqu'à 9,7 mg/mL de sodium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution limpide, incolore à brun légèrement jaune.
Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité entre 300 et 500 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Population pédiatrique : le sugammadex est recommandé uniquement pour la décurarisation en routine après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le sugammadex ne doit être administré que par ou sous la surveillance d'un anesthésiste. L'utilisation d'une méthode appropriée de monitoring neuromusculaire est recommandée pour surveiller la récupération du bloc neuromusculaire (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose de sugammadex recommandée dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser.
La dose recommandée est indépendante du protocole anesthésique.
Le sugammadex peut être utilisé pour décurariser différents degrés de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium

Adultes

Décurarisation en routine

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au Compte Post Tétanique (PTC) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 est alors d'environ 3 minutes (voir rubrique 5.1).

Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition spontanée de la 2ème réponse au train-de-quatre (T₂) après un bloc induit par le rocuronium ou le vécuronium. Le délai médian de récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 est alors d'environ 2 minutes (voir rubrique 5.1).

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

Décurarisation immédiate après un bloc induit par le rocuronium

En cas de nécessité clinique d'une décurarisation immédiate après administration de rocuronium, une dose de 16 mg/kg de sugammadex est recommandée. L'administration de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutes après une dose de 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium permet une médiane de récupération attendue du rapport T₄/T₁ à 0,9 d'environ 1,5 minutes (voir rubrique 5.1).

En l'absence de données, le sugammadex n'est pas recommandé pour une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

Nouvelle administration du sugammadex

Dans le cas exceptionnel d'une récurrence du bloc neuromusculaire en post-opératoire (voir rubrique 4.4) après une dose initiale de 2 mg/kg ou de 4 mg/kg de sugammadex, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire de 4 mg/kg de sugammadex. Après l'administration de cette seconde dose de sugammadex, le patient devra être étroitement surveillé afin de s'assurer d'une récupération complète et stable de la fonction neuromusculaire.

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après le sugammadex

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec ou sans dialyse (CLCr < 30 mL/min)) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les études réalisées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas fourni de données de sécurité suffisantes pour permettre l'utilisation du sugammadex chez ces patients (voir également la rubrique 5.1).

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine \geq 30 et < 80 mL/min) : les doses recommandées sont les mêmes que celles recommandées chez les adultes sans insuffisance rénale.

Sujets âgés

Après administration du sugammadex à la réapparition de la 2ème réponse au train-de-quatre (T₂) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 a été alors de 2,2 minutes chez l'adulte (18-64 ans), 2,6 minutes chez le sujet âgé (65-74 ans) et de 3,6 minutes chez le sujet très âgé (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération chez le sujet âgé soient plus longs que dans la population adulte, aucune adaptation de doses de sugammadex n'est nécessaire dans cette population (voir rubrique 4.4).

Patients obèses

Chez les patients obèses, y compris les patients présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle \geq 40 kg/m²), la dose de sugammadex devrait être calculée sur le poids corporel réel. Chez ces patients les doses de sugammadex recommandées sont les mêmes que pour la population adulte.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou lorsque l'insuffisance hépatique s'accompagne d'une coagulopathie, des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation du sugammadex est envisagée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique légère à modérée : le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (2-17 ans)

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

Décurarisation de routine

Une dose de 4 mg/kg de sugammadex est recommandée pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au PTC. Une dose de 2 mg/kg est recommandée pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium à la réapparition de T₂ (voir rubrique 5.1).

Décurarisation immédiate

La décurarisation immédiate chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée.

Nouveau-nés à terme et nourrissons

Les données sur l'utilisation du sugammadex chez le nourrisson (30 jours à 2 ans) sont limitées ; son utilisation chez le nouveau-né à terme (moins de 30 jours) n'a pas été étudiée. L'utilisation du sugammadex chez les nouveau-nés à terme ainsi que chez les nourrissons n'est donc pas recommandée en l'absence de données supplémentaires disponibles.

Mode d'administration

Le sugammadex doit être administré par voie intraveineuse en bolus unique. L'injection en bolus doit être rapide, dans les 10 secondes, dans un cathéter intraveineux déjà mis en place (voir rubrique 6.6). Au cours des études cliniques, le sugammadex n'a été administré que par injection en bolus unique.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conformément à la pratique habituelle après un bloc neuromusculaire, il est recommandé de surveiller le patient au cours de la période post-anesthésique immédiate pour détecter la survenue d'évènements indésirables y compris une récurrence du bloc neuromusculaire.

Surveillance de la fonction respiratoire au cours de la récupération

Il est obligatoire d'avoir à disposition un matériel d'assistance ventilatoire jusqu'au retour d'une respiration spontanée efficace après décurarisation du bloc neuromusculaire.

Dans le cas d'une décurarisation complète, d'autres médicaments utilisés en période péri et post-opératoire peuvent déprimer la fonction respiratoire, c'est pourquoi une ventilation assistée peut encore être nécessaire.

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

Récurrence du bloc neuromusculaire

Dans des études cliniques chez des sujets traités par le rocuronium ou le vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée selon la profondeur du bloc neuromusculaire, une incidence de 0,20 % a été observée pour la récurrence du bloc neuromusculaire, sur la base d'un

monitorage neuromusculaire ou de signes cliniques. L'utilisation de doses inférieures à celle recommandées peut conduire à un risque accru de récurrence du bloc neuromusculaire après la décurarisation initiale, et n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effet sur l'hémostase

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

Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les anti-vitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences in vitro. Cette interaction pharmacodynamique n'est pas cliniquement significative chez les patients recevant un traitement anticoagulant prophylactique post-opératoire de routine. Des précautions doivent être prises au moment de prendre la décision d'utiliser le sugammadex chez des patients recevant un traitement anticoagulant pour un état préexistant ou une co-morbidité.

Une augmentation du risque hémorragique ne peut être exclue chez les patients :

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

S'il y a une nécessité médicale à administrer du sugammadex à ces patients, l'anesthésiste devra déterminer si les bénéfices sont supérieurs au risque potentiel de complications hémorragiques en tenant compte des antécédents d'épisodes hémorragiques du patient et du type de chirurgie prévue. Si du sugammadex est administré à ces patients, il est recommandé de surveiller les paramètres de l'hémostase et de la coagulation.

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

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

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

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

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

Nouvelle administration de rocuronium ou de vécuronium après décurarisation immédiate (16 mg/kg de sugammadex) :

Pour les très rares cas où cela pourrait être requis, un délai de 24 heures est suggéré.

En cas de nécessité d'un bloc neuromusculaire avant la fin du délai recommandé, un curare non stéroïdien devra être utilisé. L'action du curare dépolarisant peut-être plus lente que prévue, car une fraction substantielle des récepteurs nicotiques postjonctionnels peut encore être occupée par le curare.

Insuffisance rénale

Le sugammadex n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.1).

Anesthésie légère

Au cours d'essais cliniques, une décurarisation après un bloc neuromusculaire par sugammadex a été réalisée volontairement à mi-anesthésie, des signes d'anesthésie légère ont alors pu être observés (mouvement, toux, grimaces et succion de la sonde endotrachéale).

En cas de décurarisation après un bloc neuromusculaire en cours d'anesthésie, des doses supplémentaires d'anesthésiques et/ou d'opiacés devront être administrées si besoin.

Bradycardie marquée

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

Insuffisance hépatique

Le sugammadex n'est ni métabolisé ni excrété par le foie ; par conséquent, aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des insuffisants hépatiques. Les patients insuffisants hépatiques sévères devront être traités avec grande précaution. En cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie, se reporter aux informations concernant l'effet sur l'hémostase.

Utilisation en Unité de Soins Intensifs (USI)

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

Décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares autres que le rocuronium ou le vécuronium

Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares non stéroïdiens comme la succinylcholine ou les benzylisoquinolines.

Le sugammadex ne doit pas être utilisé pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares stéroïdiens autres que le rocuronium ou le vécuronium car il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité dans ces situations.

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du sugammadex dans la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le pancuronium ; cependant l'utilisation du sugammadex est déconseillée dans cette situation.

Bloc neuromusculaire prolongé

Dans certaines conditions, il existe un allongement du temps de circulation du rocuronium ou du vécuronium (maladies cardiovasculaires, sénescence (voir en rubrique 4.2 les délais de récupération chez le sujet âgé) ou état œdémateux (par exemple, insuffisance hépatique sévère)) ; par conséquent

dans ces conditions le temps de récupération peut être allongé.

Réactions d'hypersensibilité au médicament

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

Sodium

Ce médicament contient jusqu'à 9,7 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Les informations contenues dans cette rubrique sont basées sur l'affinité de la liaison entre le sugammadex et d'autres médicaments, sur des expérimentations non cliniques, sur des études cliniques ainsi que sur des données de modélisation prenant en compte les effets pharmacodynamiques des curares et les interactions pharmacocinétiques entre les curares et le sugammadex. Sur la base de ces données, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :

Concernant le torémifène et l'acide fusidique, la possibilité d'interactions par déplacement ne peut être exclue (aucune interaction par fixation cliniquement significative n'est attendue).

Concernant les contraceptifs hormonaux, une interaction par fixation cliniquement significative ne peut être exclue (aucune interaction par déplacement n'est attendue).

Interactions pouvant potentiellement modifier l'efficacité du sugammadex (interactions par déplacement)

Certains médicaments administrés après le sugammadex, peuvent en théorie déplacer le rocuronium ou le vécuronium du sugammadex. Par conséquent, une récurrence du bloc neuromusculaire pourrait être observée. Dans ce cas, le patient devra être placé sous ventilation assistée. L'administration du médicament suspecté d'entraîner un tel déplacement devra être arrêtée en cas de perfusion. Dans le cas d'une interaction par déplacement attendue, les patients devront être surveillés attentivement afin d'observer des signes de récurrence du bloc neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après administration parentérale d'un autre médicament survenant au cours des 7,5 heures suivant l'administration du sugammadex.

Torémifène

Le torémifène a une affinité de liaison relativement élevée avec le sugammadex et peut présenter des concentrations plasmatiques relativement élevées. Le vécuronium ou le rocuronium peuvent être déplacés du complexe formé avec le sugammadex. Les praticiens doivent être avertis que le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 peut par conséquent être augmenté chez des patients ayant reçu du torémifène le jour même de l'intervention.

Administration intraveineuse d'acide fusidique

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

Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (interactions par fixation)

Après administration de sugammadex, l'efficacité de certains médicaments peut être réduite par

diminution de leurs concentrations plasmatiques libres.

Dans ce cas, il est conseillé au clinicien d'envisager une nouvelle administration du médicament impliqué, l'administration d'un équivalent thérapeutique (de préférence de classe chimique différente) et/ou des interventions non pharmacologiques, le cas échéant.

Contraceptifs hormonaux

L'interaction entre 4 mg/kg de sugammadex et un progestatif peut diminuer l'exposition au progestatif (34 % de l'ASC) ; cette diminution est comparable à celle observée en cas de prise d'un contraceptif oral avec 12 heures de retard. Dans ce cas, une diminution de l'efficacité peut être observée. Pour les œstrogènes, l'effet attendu est moindre. Par conséquent, l'administration d'une injection de sugammadex peut être considérée comme équivalente à l'oubli d'une dose quotidienne d'un contraceptif stéroïdien oral (combiné ou uniquement progestatif). Lorsque le sugammadex est administré le même jour que la prise d'un contraceptif oral, se reporter aux instructions données en cas d'oubli d'une prise dans la notice du contraceptif oral. Dans le cas de contraceptifs hormonaux non administrés par voie orale, la patiente devra utiliser en complément une autre méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivants et se reporter aux instructions de la notice du médicament concerné.

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

Lors de l'utilisation de médicaments potentialisant le bloc neuromusculaire au cours de la période post-opératoire, il convient de surveiller attentivement la récurrence possible du bloc neuromusculaire. Pour connaître la liste des médicaments spécifiques potentialisant le bloc neuromusculaire, reportez-vous au RCP du rocuronium ou du vécuronium. En cas de récurrence du bloc neuromusculaire, il pourra être nécessaire de placer le patient sous ventilation assistée et de lui administrer une autre dose de sugammadex (voir rubrique 4.2).

Interférence avec les examens biologiques

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

Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont provoqué respectivement une augmentation maximale moyenne du temps de céphaline activée (TCA) de 17 et 22 % et du temps de prothrombine (TP) [INR] de 11 et 22 %. Ces faibles augmentations de TCA et de TP (INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes).

Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les anti-vitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences in vitro (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

On ne sait pas si le sugammadex est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion du sugammadex dans le lait. L'absorption orale des cyclodextrines est faible et aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité après administration d'une dose unique de sugammadex à la mère.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le sugammadex en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Sugammadex Piramal est co-administré avec des curares et des anesthésiques chez les patients opérés. Le lien de causalité des événements indésirables est donc difficile à évaluer.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients opérés étaient la toux, les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie, les complications anesthésiques, l'hypotension liée aux procédures et les complications liées aux procédures (fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)).

Tableau de synthèse des effets indésirables

La tolérance du sugammadex a été évaluée chez 3 519 sujets uniques à partir d'une base de données de tolérance regroupant les études de phase I - III. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais contrôlés versus placebo, chez les sujets recevant des anesthésiques et/ou des curares (1 078 sujets ayant reçu du sugammadex versus 544 ayant reçu du placebo) :

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par SOC (System Organ Class) et par fréquence, les effets les plus fréquents en premier, avec les recommandations suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre de gravité décroissante

Tableau 2 : Tableau de synthèse des effets indésirables

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

		Hypotension liée aux procédures
		Complication liée aux procédures

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité au médicament

Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, se sont produites chez certains patients et volontaires (pour des informations sur les volontaires, voir le paragraphe ci-dessous "Information sur les volontaires sains"). Au cours des essais cliniques réalisés chez les patients opérés, ces réactions ont été peu fréquemment rapportées et pour les rapports post-commercialisation, la fréquence est inconnue.

Ces réactions variaient de réactions cutanées isolées à des réactions systémiques graves (c'est-à-dire anaphylaxie, choc anaphylactique) et se sont produites chez des patients sans exposition préalable au sugammadex.

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

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

Complication des voies respiratoires liée à l'anesthésie

Les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie incluaient un « bucking » contre la sonde endotrachéale, une toux, un « bucking » modéré, une réaction d'éveil pendant la chirurgie, une toux au cours de la procédure d'anesthésie ou pendant la chirurgie, ou une respiration spontanée du patient liée à la procédure d'anesthésie.

Complication anesthésique

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

Complication liée aux procédures

Les complications liées aux procédures incluaient la toux, la tachycardie, la bradycardie, les mouvements, et l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Bradycardie marquée

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

Récurrence du bloc neuromusculaire

Dans des études cliniques chez des sujets traités par le rocuronium ou le vécuronium, lorsque le sugammadex était administré à la dose recommandée selon la profondeur du bloc neuromusculaire (N = 2 022), une incidence de 0,20 % a été observée pour la récurrence du bloc neuromusculaire, sur la base d'un monitoring neuromusculaire ou de signes cliniques (voir rubrique 4.4).

Information sur les volontaires sains

Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'incidence des réactions d'hypersensibilité au médicament chez des volontaires sains recevant jusqu'à 3 doses, de placebo (N = 76), de sugammadex 4 mg/kg (N = 151) ou de sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Les cas rapportés d'hypersensibilité suspectée ont été jugés en aveugle par un comité. L'incidence de l'hypersensibilité avérée était respectivement de 1,3%, 6,6% et 9,5% dans les groupes placebo, sugammadex 4 mg/kg et sugammadex 16 mg/kg. Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie après placebo ou sugammadex 4 mg/kg. Il y a eu un seul cas d'anaphylaxie avérée après la première dose de sugammadex 16 mg/kg (incidence 0,7%). L'augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hypersensibilité avec des doses répétées de sugammadex n'a pas été démontrée.

Dans une précédente étude avec le même design, il y a eu trois cas d'anaphylaxie avérée, tous avec sugammadex 16 mg/kg (incidence 2,0%).

Dans la base de données regroupant les études de Phase I, les effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ou très fréquents ($\geq 1/10$) et plus fréquents chez les sujets traités par sugammadex que ceux du groupe placebo, comprennent dysgueusie (10,1%), céphalées (6,7%), nausées (5,6%), urticaire (1,7%), prurit (1,7%), vertiges (1,6%), vomissements (1,2%) et douleurs abdominales (1,0%).

Populations particulières

Patients ayant une pathologie pulmonaire

Dans les données recueillies depuis la commercialisation et dans un essai clinique concernant des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, un bronchospasme a été rapporté comme évènement indésirable possiblement lié. Comme avec tous les patients avec des antécédents de complications pulmonaires, le médecin doit être averti de la survenue possible d'un bronchospasme.

Population pédiatrique

Dans les études menées chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans, le profil de tolérance du sugammadex (jusqu'à 4 mg/kg) était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

Patients présentant une obésité morbide

Dans un essai clinique spécifiquement mené chez des patients présentant une obésité morbide, le profil de tolérance était généralement similaire à celui observé chez l'adulte dans les études poolées – **groupées**- de Phase I à III (voir Tableau 2).

Patients atteints d'une maladie systémique sévère

Dans un essai chez des patients qui ont été classés score American Society of Anesthesiologists (ASA) 3 ou 4 (patients présentant une maladie systémique sévère ou patients présentant une maladie systémique sévère représentant une menace vitale constante), le profil de tolérance chez ces patients de score ASA 3 et 4 était généralement similaire à celui des patients adultes dans les études poolées – **groupées**- de Phase I à III (voir Tableau 2). Voir section 5.1.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9. Surdosage

Lors des études cliniques, 1 cas de surdosage accidentel après administration de 40 mg/kg de sugammadex a été rapporté sans aucun effet indésirable significatif. Dans une étude de tolérance chez l'homme, le sugammadex a été administré à des doses atteignant 96 mg/kg. Aucun effet indésirable lié à la dose, ni d'effet indésirable grave n'a été rapporté.

Le sugammadex peut être éliminé en effectuant une hémodialyse avec un filtre à haut débit, mais pas avec un filtre à bas débit. Sur la base d'études cliniques, les concentrations plasmatiques du sugammadex sont réduites jusqu'à 70 % après 3 à 6 heures de dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le sugammadex est une gamma cyclodextrine modifiée qui se lie spécifiquement avec certains myorelaxants. Le sugammadex forme, dans le plasma, un complexe avec le rocuronium ou le vécuronium ; cette interaction va diminuer ainsi la quantité de curare disponible pour se lier aux récepteurs nicotiniqes de la jonction neuromusculaire. Ceci provoque une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

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

Décurarisation en routine - bloc neuromusculaire profond

Dans une étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et la réapparition de 1 ou 2 réponses au PTC, les patients ont reçu soit 4 mg/kg de sugammadex soit 70 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé.

Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été :

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

Curare	Schéma thérapeutique	
	sugammadex (4 mg/kg)	néostigmine (70 µg/kg)
Rocuronium		
N	37	37
Médiane (minutes)	2,7	49,0
Valeurs extrêmes	1,2-16,1	13,3-145,7
Vécuronium		
N	47	36
Médiane (minutes)	3,3	49,9
Valeurs extrêmes	1,4-68,4	46,0-312,7

Décurarisation en routine – bloc neuromusculaire modéré

Dans une autre étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et réapparition de T_2 , les patients ont reçu soit 2 mg/kg de sugammadex soit 50 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé.

Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 a été :

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

Curare	Schéma thérapeutique	
	sugammadex (2 mg/kg)	néostigmine (50 µg/kg)
Rocuronium		
N	48	48
Médiane (minutes)	1,4	17,6
Valeurs extrêmes	0,9-5,4	3,7-106,9
Vécuronium		
N	48	45
Médiane (minutes)	2,1	18,9
Valeurs extrêmes	1,2-64,2	2,9-76,2

La décurarisation par le sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium a été comparée à la décurarisation par la néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium. A la réapparition de T_2 , une dose de 2 mg/kg de sugammadex ou de 50 µg/kg de néostigmine a été administrée. Le sugammadex a entraîné une décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium plus rapide que celle provoquée par la néostigmine pour décurariser un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium :

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

Curare	Schéma thérapeutique	
	rocuronium et sugammadex (2 mg/kg)	cisatracurium et néostigmine (50 µg/kg)
N	34	39
Médiane (minutes)	1,9	7,2
Valeurs extrêmes	0,7-6,4	4,2-28,2

Décurarisation immédiate

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

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

Curare	Schéma thérapeutique	
	rocuronium et sugammadex (16 mg/kg)	succinylcholine (1 mg/kg)
N	55	55
Médiane (minutes)	4,2	7,1
Valeurs extrêmes	3,5-7,7	3,7-10,5

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

Tableau 7 : Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex 3 minutes après le rocuronium et la récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 ; 0,8 ou 0,7

	T_4/T_1 à 0,9	T_4/T_1 à 0,8	T_4/T_1 à 0,7
--	-----------------	-----------------	-----------------

N	65	65	65
Médiane (minutes)	1,5	1,3	1,1
Valeurs extrêmes	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuffisance rénale

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

Patients présentant une obésité morbide

Un essai mené chez 188 patients, diagnostiqués comme présentant une obésité morbide, a évalué le temps de récupération après un bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par le rocuronium ou le vécuronium. Dans cette étude randomisée en double-aveugle, les patients ont reçu, en fonction du niveau de bloc neuromusculaire, 2 mg/kg ou 4 mg/kg de sugammadex dosé selon leur poids corporel réel ou selon leur poids corporel idéal. Regroupé par profondeur du bloc et par curare, le délai médian pour revenir à un rapport train de quatre (TOF) $\geq 0,9$ a été statistiquement significativement plus rapide ($p < 0,0001$) chez les patients ayant reçu une dose en fonction du poids corporel réel (1,8 minutes) que chez les patients ayant reçu une dose en fonction du poids corporel idéal (3,3 minutes).

Population pédiatrique

Un essai mené chez 288 patients âgés de 2 à < 17 ans a étudié la sécurité et l'efficacité du sugammadex versus la néostigmine comme un agent de décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. La récupération après un bloc modéré à un rapport TOF $\geq 0,9$ était significativement plus rapide dans le groupe ayant reçu le sugammadex 2 mg/kg comparé au groupe ayant reçu la néostigmine (moyenne géométrique de 1,6 minute pour le sugammadex 2 mg/kg et 7,5 minutes pour la néostigmine, rapport des moyennes géométriques de 0,22, IC à 95 % (0,16, ;0,32), ($p < 0,0001$)). Le sugammadex 4 mg/kg a permis une décurarisation du bloc profond avec une moyenne géométrique de 2,0 minutes, similaire aux résultats observés chez les adultes. Ces effets étaient cohérents pour toutes les cohortes d'âges étudiées (de 2 à < 6 ; de 6 à < 12 ; de 12 à < 17 ans) pour le rocuronium et le vécuronium. Voir rubrique 4.2.

Patients atteints d'une maladie systémique sévère

Un essai mené chez 331 patients qui ont été classés ASA 3 ou 4 a étudié l'incidence des arythmies apparues sous traitement (bradycardie sinusale, tachycardie sinusale ou autres arythmies cardiaques) après l'administration de sugammadex.

Chez les patients recevant du sugammadex (2 mg/kg, 4 mg/kg ou 16 mg/kg), l'incidence des arythmies apparues sous traitement était généralement similaire à celle de la néostigmine (50 µg/kg jusqu'à une dose maximale de 5 mg) + glycopyrrolate (10 µg/kg jusqu'à une dose maximale de 1 mg). Le profil de tolérance chez les patients avec un score ASA 3 et 4 était généralement similaire à celui des patients adultes dans les études poolées de Phase I à III ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Voir rubrique 4.8.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

pour le sugammadex libre et le sugammadex lié.

Distribution

Le volume de distribution du sugammadex observé à l'état d'équilibre est d'environ 11 à 14 litres chez les patients adultes présentant une fonction rénale normale (basée sur une analyse pharmacocinétique conventionnelle, non compartimentale). Ni le sugammadex ni le complexe sugammadex-rocuronium ne se lie aux protéines plasmatiques ou aux érythrocytes, comme ceci a été démontré in vitro en utilisant du plasma de sujets de sexe masculin et du sang total. Le sugammadex présente une cinétique linéaire dans la fourchette posologique de 1 à 16 mg/kg lorsqu'il est administré en bolus IV.

Métabolisation

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

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance rénale et âge

Dans une étude pharmacocinétique comparant les patients présentant une insuffisance rénale sévère aux patients ayant une fonction rénale normale, les taux de sugammadex dans le plasma étaient similaires pendant la première heure après administration, ensuite les taux diminuaient plus rapidement dans le groupe contrôle. L'exposition totale au sugammadex a été prolongée, conduisant à une exposition 17 fois plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. De faibles concentrations de sugammadex sont détectables au moins pendant les 48 heures suivant l'administration chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Dans une seconde étude comparant les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère aux patients ayant une fonction rénale normale, la clairance du sugammadex a progressivement diminué et la demi-vie d'élimination (t_{1/2}) a été progressivement prolongée avec la diminution de la fonction rénale. L'exposition était 2 fois et 5 fois plus élevée chez les patients présentant respectivement, une insuffisance rénale modérée et sévère. Les concentrations de sugammadex n'étaient plus détectables au-delà de 7 jours suivant l'administration, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Tableau 8 : Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du sugammadex stratifiés selon l'âge et l'état de la fonction rénale est présenté ci-dessous

Caractéristiques des patients sélectionnés				Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV*%)		
Caractéristiques démographiques	Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)			Clairance (mL/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Demi-vie d'élimination (h)
Age						
Poids corporel						
Adulte	Normale		100	84 (24)	13	2 (22)
40 ans	Insuffisance	Légère	50	47 (25)	14	4 (22)

75 kg	rénale	Modérée	30	28 (24)	14	7 (23)
		Sévère	10	8 (25)	15	24 (25)
Sujet âgé	Normale		80	70 (24)	13	3 (21)
75 ans	Insuffisance	Légère	50	46 (25)	14	4 (23)
75 kg	rénale	Modérée	30	28 (25)	14	7 (23)
		Sévère	10	8 (25)	15	24 (24)
Adolescent	Normale		95	72 (25)	10	2 (21)
15 ans	Insuffisance	Légère	48	40 (24)	11	4 (23)
56 kg	rénale	Modérée	29	24 (24)	11	6 (24)
		Sévère	10	7 (25)	11	22 (25)
Période intermédiaire de l'enfance	Normale		60	40 (24)	5	2 (22)
9 ans	Insuffisance	Légère	30	21 (24)	6	4 (22)
29 kg	rénale	Modérée	18	12 (25)	6	7 (24)
		Sévère	6	3 (26)	6	25 (25)
Petite enfance	Normale		39	24 (25)	3	2 (22)
4 ans	Insuffisance	Légère	19	11(25)	3	4 (23)
16 kg	rénale	Modérée	12	6(25)	3	7 (24)
		Sévère	4	2(25)	3	28 (26)

*CV= coefficient de variation

Sexe

Aucune différence liée au sexe n'a été observée.

Origine ethnique

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

Poids corporel

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

Obésité

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, potentiel génotoxique, des fonctions de reproduction, de tolérance locale ou

de compatibilité sanguine, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

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

6.3. Durée de conservation

3 ans

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml de solution dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris avec un opercule Flip top en aluminium finition grain rouge.
5 ml de solution dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris avec un opercule Flip top en aluminium finition grain vert.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sugammadex Piramal peut être injecté dans la ligne de perfusion intraveineuse d'une perfusion en cours avec les solutés intraveineux suivants : chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), glucose à 50 mg/mL (5 %), chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) et glucose à 25 mg/mL (2,5 %), soluté de Ringer Lactate, soluté de Ringer, glucose à 50 mg/mL (5 %) dans du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

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

Utilisation dans la population pédiatrique

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

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

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

Piramal Critical Care B.V.
Avenue Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/23/1739/001
EU/1/23/1739/002

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

Date de première autorisation : 23 juin 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Piramal Critical Care B.V.
Avenue Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETUI, 10 FLACONS DE 5 ML****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sugammadex Piramal 100 mg/mL, solution injectable
sugammadex

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 100 mg de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique).
Chaque flacon de 5 mL contient 500 mg de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
10 flacons
500 mg/5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP
Après première ouverture et dilution, à conserver entre 2 et 8°C et à utiliser dans les 48 heures.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Piramal Critical Care B.V.
Avenue Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/23/1739/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON, 10 flacons de 5 mL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sugammadex Piramal 100 mg/mL, injectable
sugammadex
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 mg/5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI, 10 flacons de 2 mL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sugammadex Piramal 100 mg/mL, solution injectable
sugammadex

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL contient 100 mg de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique).
Chaque flacon de 2 mL contient 200 mg de sugammadex (sous forme de sugammadex sodique).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Pour plus d'informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
10 flacons
200 mg/2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Pour usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP
Après première ouverture et dilution, à conserver entre 2 et 8°C et à utiliser dans les 48 heures.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter toute solution inutilisée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Piramal Critical Care B.V.
Avenue Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/23/1739/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON, 10 flacons de 2 mL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sugammadex Piramal 100 mg/mL injectable
sugammadex
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 mg/2 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Sugammadex Piramal 100 mg/mL, solution injectable sugammadex

Veillez lire attentivement cette notice avant qu'on ne vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre anesthésiste ou votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre anesthésiste ou à un autre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Sugammadex Piramal et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Sugammadex Piramal ne soit administré
3. Comment Sugammadex Piramal est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sugammadex Piramal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sugammadex Piramal et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Sugammadex Piramal

Sugammadex Piramal contient la substance active sugammadex. Sugammadex Piramal est considéré comme un Agent de liaison spécifique de certains myorelaxants, car il n'agit qu'avec des relaxants musculaires spécifiques, le bromure de rocuronium ou le bromure de vécuronium.

Dans quel cas Sugammadex Piramal est-il utilisé

Lorsque vous subissez certains types d'opérations, il faut que vos muscles soient totalement relâchés. Ceci rend l'opération plus facile pour le chirurgien. Pour cela, l'anesthésie générale qui vous est faite inclut des médicaments permettant de relâcher vos muscles. On les appelle des myorelaxants ; il s'agit par exemple du bromure de rocuronium et du bromure de vécuronium. Ces médicaments provoquant également le relâchement des muscles respiratoires, vous avez besoin d'être aidé pour respirer (ventilation artificielle) pendant et après votre opération jusqu'à ce que vous puissiez respirer à nouveau par vous-même.

Sugammadex Piramal est utilisé pour accélérer la récupération musculaire après une intervention chirurgicale, afin de permettre votre retour à une respiration autonome plus rapidement. Il agit en se combinant avec le bromure de rocuronium ou de vécuronium dans votre organisme. Il peut être utilisé chez l'adulte avec le bromure de rocuronium ou de vécuronium, et chez l'enfant ou l'adolescent (âgés de 2 à 17 ans) quand le bromure de rocuronium est utilisé pour obtenir un niveau de relaxation modéré.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Sugammadex Piramal ne soit administré

Il ne faut jamais vous administrer Sugammadex Piramal

- si vous êtes allergique au sugammadex ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Prévenez votre anesthésiste si vous êtes concerné.

Avertissements et précautions

Informez votre anesthésiste avant que Sugammadex Piramal vous soit administré

- si vous avez, ou avez eu, une maladie rénale. Ceci est important car Sugammadex Piramal est éliminé de votre organisme par les reins.
- si vous avez ou avez eu une maladie du foie.
- si vous avez une rétention de liquide (œdème).
- si vous avez des maladies connues pour provoquer une augmentation du risque de saignement (perturbations de la coagulation du sang) ou si vous prenez un traitement anticoagulant.

Enfants et adolescents

Ce médicament est déconseillé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et Sugammadex Piramal

Informez votre anesthésiste si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Sugammadex Piramal peut avoir une incidence sur d'autres médicaments ou inversement, ces autres médicaments peuvent en avoir sur lui.

Certains médicaments diminuent l'effet de Sugammadex Piramal

Il est particulièrement important d'informer votre anesthésiste si vous avez pris récemment :

- du torémifène (utilisé pour traiter le cancer du sein).
- de l'acide fusidique (un antibiotique).

Sugammadex Piramal peut avoir des conséquences sur les contraceptifs hormonaux

Sugammadex Piramal peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux – y compris « pilule », anneau vaginal, implant ou Dispositif Intra Utérin (DIU) hormonal – car il diminue la quantité d'hormone progestative que vous recevez. La quantité de progestérone perdue lors de l'utilisation de Sugammadex Piramal correspond à peu près à l'oubli d'une pilule contraceptive orale.

- Si vous prenez la pilule le jour même où Sugammadex Piramal vous est administré, suivez les instructions de la notice concernant l'oubli d'un comprimé.
- Si vous utilisez d'autres contraceptifs hormonaux (par exemple un anneau vaginal, un implant ou un DIU), vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale complémentaire (comme un préservatif) pendant les 7 jours suivants et suivre les recommandations de la notice.

Effets sur les examens sanguins

En général, Sugammadex Piramal ne modifie pas les résultats des examens biologiques. Néanmoins, il peut avoir des conséquences sur les résultats d'un examen sanguin concernant la progestérone (hormone). Informez votre médecin si vous devez faire vérifier votre taux de progestérone le jour de l'injection de Sugammadex Piramal.

Grossesse et allaitement

Informez votre anesthésiste si vous êtes enceinte ou pourriez l'être ou si vous allaitez.

Il se peut que l'on vous administre quand même Sugammadex Piramal, mais vous devez en discuter préalablement.

On ne sait pas si le sugammadex passe dans le lait maternel. Votre anesthésiste vous aidera à déterminer s'il est préférable d'arrêter l'allaitement, ou de s'abstenir du traitement par sugammadex, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour le bébé au regard du bénéfice de Sugammadex Piramal pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sugammadex Piramal n'a pas d'effet connu sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Sugammadex Piramal contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 9,7 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par mL. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte..

3. Comment est administré Sugammadex Piramal

Sugammadex Piramal vous sera administré par votre anesthésiste ou sous le contrôle de votre anesthésiste.

Dose

Votre anesthésiste calculera la dose de Sugammadex Piramal qui vous est nécessaire en fonction :

- de votre poids
- du niveau de votre relaxation musculaire

La dose habituelle est de 2 à 4 mg par kg de poids corporel chez les adultes et chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Une dose de 16 mg/kg peut être administrée chez l'adulte si une récupération musculaire urgente est nécessaire après relaxation.

Comment est administré Sugammadex Piramal

Sugammadex Piramal vous sera administré par votre anesthésiste. Il est administré en injection unique à travers une ligne de perfusion intraveineuse.

Si on vous administre plus de Sugammadex Piramal que ce qui est recommandé

Comme votre anesthésiste surveillera attentivement votre état, il est peu probable qu'il vous soit administré trop de Sugammadex Piramal. Si un surdosage devait se produire, il est peu probable que surviennent des problèmes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre anesthésiste ou à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si ces effets indésirables surviennent pendant que vous êtes anesthésié, ils seront détectés et traités par votre anesthésiste.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Toux
- Difficultés respiratoires qui peuvent inclure une toux ou des mouvements comme si vous vous réveilliez ou vous preniez une inspiration
- Anesthésie légère – il se peut que vous commenciez à vous réveiller du sommeil profond et que vous ayez par conséquent besoin de plus d'anesthésiques. Cela peut vous faire bouger ou tousser à la fin de l'opération
- Complications pendant l'intervention tels que des changements de la fréquence du cœur, une toux ou des mouvements

- Diminution de la pression du sang en raison de l'intervention chirurgicale

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Un essoufflement dû à un bronchospasme (diminution du calibre des bronches) est survenu chez des patients avec des antécédents de problèmes pulmonaires
- Réactions allergiques (hypersensibilité au médicament) – telles qu'éruption, rougeur de la peau, gonflement de votre langue et/ou gorge, essoufflement, changements de la pression artérielle ou du rythme cardiaque, entraînant parfois une diminution grave de la tension artérielle. Les réactions allergiques ou de type allergique sévères peuvent engager votre pronostic vital. Les réactions allergiques ont été plus fréquemment rapportées chez les volontaires sains conscients.
- Réapparition du relâchement des muscles après l'opération

Effets indésirables de fréquence indéterminée

- Un ralentissement sévère du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque peut se produire lorsque Sugammadex Piramal est administré.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre anesthésiste ou à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sugammadex Piramal

Conservation assurée par les professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Après première ouverture et dilution, à conserver entre 2 et 8°C et à utiliser dans les 48 heures.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sugammadex Piramal

- La substance active est le sugammadex.
1 mL de solution injectable contient du sugammadex sodique équivalent à 100 mg de sugammadex .
Chaque flacon de 2 mL contient du sugammadex sodique équivalent à 200 mg de sugammadex.
Chaque flacon de 5 mL contient du sugammadex sodique équivalent à 500 mg de sugammadex.
- Les autres composants sont de l'eau pour préparations injectables, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium. (pour l'ajustement du pH). (voir rubrique 2 Sugammadex Piramal contient du sodium)

Comment se présente Sugammadex Piramal et contenu de l'emballage extérieur

Sugammadex Piramal est une solution injectable limpide, incolore à brun légèrement jaune.
Il se présente sous deux tailles de conditionnement différentes, contenant chacune soit 10 flacons de 2 mL, soit 10 flacons de 5 mL de solution injectable.
Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Piramal Critical Care B.V.
Avenue Roubo 32 ,
2252 TR Voorschoten
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.