

BRIDION 100 mg/ml solution injectable

BRIDION 100 mg/ml solution injectable

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bridion 100 mg/ml solution injectable

(SCHERING-PLOUGH)

XIX

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

2 ml contiennent l'équivalent de 200 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

5 ml contiennent l'équivalent de 500 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique : "Liste des excipients".

Excipient(s):

Chaque ml contient 9,7 mg de sodium (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

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

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Décurarisation 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.

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. 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 réapparition du bloc (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Lorsque des médicaments pouvant provoquer des interactions par déplacement sont administrés par voie parentérale dans les 6 heures qui suivent l'administration du sugammadex, le patient devra être surveillé afin de détecter des signes de réapparition du bloc neuromusculaire (voir rubriques: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

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: "Propriétés pharmacodynamiques").

Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition spontanée de la 2^{ème} réponse au train-de quatre (T_2) après un bloc 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 2 minutes (voir rubrique: "Propriétés pharmacodynamiques").

L'utilisation des doses recommandées pour une décurarisation en routine conduit à un délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium légèrement plus court comparativement à au bloc neuromusculaire induit par le vécuronium (voir rubrique: "Propriétés pharmacodynamiques").

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 T_4/T_1 à 0,9 d'environ 1,5 minutes (voir rubrique: "Propriétés pharmacodynamiques").

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 réapparition du bloc neuromusculaire en post-

opérateur (voir section: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi") 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:
Un délai de 24 heures doit être respecté (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Insuffisance rénale:

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et < 80 ml/min): aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Sujets âgés:

Après administration du sugammadex à la réapparition de la 2^{ème} réponse au train-de quatre (T_2) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T_4/T_1 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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Patients obèses:

Chez le patient obèse, 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:

Insuffisance hépatique légère à modérée: le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques, cependant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être traités avec une grande prudence (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Population pédiatrique:

Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées (une seule étude concernant uniquement la décurarisation après un bloc induit par le rocuronium par le sugammadex après réapparition de 2 réponses au train de quatre

Enfants et adolescents:

Pour une décurarisation en routine du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium lors de la réapparition de T₂ chez l'enfant et l'adolescent (2-17 ans), la dose de sugammadex recommandée est de 2 mg/kg. Les autres situations de décurarisation en routine n'ont pas été étudiées et, par conséquent, le sugammadex n'est pas recommandé dans ces situations en l'absence de données supplémentaires disponibles. La décurarisation immédiate chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée et n'est par conséquent pas recommandée en l'absence de données complémentaires disponibles.

Bridion 100 mg/ml, solution peut être dilué à 10 mg/ml pour une plus grande précision de la dose administrée dans la population pédiatrique (voir rubrique: "Précautions particulières d'élimination et manipulation").

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, (10 secondes), directement dans une veine ou dans un cathéter intraveineux déjà mis en place (voir rubrique: "Précautions

particulières d'élimination et manipulation"). Au cours des études cliniques, le sugammadex n'a été administré que par injection en bolus unique.

Contre-indications

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

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 réapparition du bloc neuromusculaire après l'extubation, une ventilation assistée adéquate devra être mise en place

Recurarisation:

Dans les essais cliniques, une recurarisation a été rapportée principalement en cas d'administration de doses insuffisantes (études de recherche de dose). Pour éviter une réapparition du bloc neuromusculaire, il convient d'utiliser les doses recommandées pour la décurarisation en routine ou la décurarisation immédiate (voir rubrique: "Posologie et mode d'administration").

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

En cas de nécessité d'administrer de nouveau du rocuronium ou du vécuronium, il est recommandé de respecter un délai de 24 heures.

En cas de nécessité d'un bloc neuromusculaire avant la fin du délai recommandé, un curare non stéroïdien devra être utilisé.

Insuffisance rénale:

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la

créatinine < 30 ml/min), l'excrétion du sugammadex ou du complexe sugammadex-rocuronium est retardée ; cependant chez ces patients aucun signe de recurarisation n'a été observé. Les données obtenues chez un nombre limité de patients insuffisants rénaux nécessitant une dialyse montrent une diminution irrégulière des taux plasmatiques de sugammadex par hémodialyse. L'utilisation du sugammadex chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.

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 possibilité d'une réapparition 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 réapparition 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: "Posologie et mode d'administration").

Interactions potentielles:

- Interactions par fixation:

Après administration de sugammadex, l'efficacité de certains médicaments peut être réduite par diminution de leurs concentrations plasmatiques libres (voir rubrique: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions", contraceptifs hormonaux).

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.

- Interactions par déplacement:

Certains médicaments administrés après le sugammadex, peuvent en théorie déplacer le rocuronium ou le vécuronium du sugammadex. Par conséquent, une recurarisation 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 réapparition du bloc

neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après administration parentérale d'un autre médicament au pendant les 6 heures après l'administration du sugammadex. Actuellement, les interactions par déplacement sont attendues uniquement avec certains médicaments (torémifène, flucloxacilline et acide fusidique, voir rubrique: "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

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.

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.

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 benzyloquinolines.

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: "Posologie et mode d'administration" les délais de récupération chez le sujet âgé) ou état oedémateux,); par conséquent dans ces conditions le temps de récupération peut être allongé.

Réactions allergiques:

Les cliniciens doivent être préparés au risque de survenue de réactions allergiques et doivent prendre les précautions nécessaires (voir rubrique: "Effets indésirables").

Patients suivant un régime avec apports sodés contrôlés:

Chaque ml de solution contient 9,7 mg de sodium. Une dose de 23 mg de sodium est considérée essentiellement « sans sodium ». En cas de nécessité d'administrer plus de 2,4 ml de solution, les patients suivant un régime à apports sodés contrôlés devront en être avertis afin d'en tenir compte.

Allongement de l'intervalle QTc:

Deux études cliniques portant sur l'intervalle QTc réalisées chez des volontaires vigiles, ont démontré que le sugammadex seul ou combiné au rocuronium ou au vécuronium n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QTc. Les différences entre les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % du QTc de sugammadex et du placebo sont largement inférieures à la marge des 10 ms et ce, pour chacun des 12-13 points évalués dans les 2 études.

Dans le cadre du développement clinique, quelques cas d'allongement de l'intervalle QTc ont été rapportés ($QTc > 500$ msec ou augmentation du $QTc > 60$ msec) au cours d'essais cliniques au cours desquels les patients avaient reçu du sugammadex en association avec du sévoflurane ou du propofol. Au cours d'une anesthésie, différents médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc (ex. sévoflurane) sont administrés. Les précautions d'usage en cas d'arythmie devront alors être respectées.

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

Aucune étude d'interaction entre le sugammadex et d'autres médicaments n'a été réalisée chez l'adulte. 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 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 données *in vitro* et en considérant la pharmacocinétique du sugammadex et d'autres informations pertinentes, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants:

Concernant le torémifène, la flucloxacilline 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 (voir aussi rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"):

Torémifène:

Le torémifène a une constante d'affinité élevée et des concentrations plasmatiques relativement élevées, le vécuronium ou le rocuronium peuvent donc être déplacés du complexe formé avec le sugammadex. 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 de flucloxacilline et d'acide fusidique:

L'administration intraveineuse d'acide fusidique ou d'une forte dose de flucloxacilline (perfusion de 500 mg ou plus) peut déplacer une certaine quantité de rocuronium ou de vécuronium du complexe formé avec le sugammadex. L'utilisation de ces médicaments en période pré-opératoire peut augmenter le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9. L'utilisation de ces médicaments en post-opératoire au cours de la période de surveillance de 6 heures après une décurarisation en routine devra être évitée (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Dans les cas où l'administration de flucloxacilline ou d'acide fusidique ne peut être évitée au

cours de cette période, la fonction respiratoire devra être surveillée attentivement, notamment pendant les 15 premières minutes qui suivent l'administration. Pour une nouvelle-administration de sugammadex, voir rubrique: "Posologie et mode d'administration".

Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (voir aussi rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"):

Contraceptifs hormonaux:

L'interaction entre 4 mg/kg de sugammadex et un progestatif peut diminuer l'exposition au progestatif (34 % de l'AUC) ; 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 estrogènes, 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.

Interférence avec les examens biologiques:

En général, le sugammadex n'interfère pas avec les examens biologiques à l'exception peut-être avec le dosage de la progestérone sérique et de certains paramètres de la coagulation (temps de céphaline activé, temps de prothrombine (rapport international normalisé)). Cette interférence a été observée dans des prélèvements plasmatiques dans lesquels avait été ajouté du sugammadex à une concentration correspondant à la C_{max} obtenue après administration d'une dose de 16 mg/kg. La pertinence clinique de ces résultats est incertaine puisque aucune n'a été réalisée chez des patients.

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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

Grossesse et allaitement

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 précautions chez la femme enceinte.

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.

Le sugammadex peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Effets indésirables

La sécurité d'utilisation du sugammadex a été évaluée à partir d'une base intégrée de données portant sur environ 1700 patients et 120 volontaires. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, la dysgueusie (goût métallique ou amer), a été observé principalement après administration de doses de sugammadex supérieures ou égales à 32 mg/kg.

Des réactions de type allergique ont été rapportées chez quelques sujets après administration de sugammadex (ex. bouffées vasomotrices, rash érythémateux) parmi lesquelles une réaction allergique modérée a été confirmée.

Système physiologique	Incidence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Réactions allergiques (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Complication anesthésique (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")
	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Signes d'éveil pendant l'anesthésie
Affections du système nerveux	Très fréquent ($\geq 1/10$) chez les volontaires	Dysgueusie

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: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi". Anesthésie légère.

Reprise de connaissance (Signes d'éveil pendant l'anesthésie):

Quelques cas de reprise de connaissance ont été rapportés chez les sujets traités par le sugammadex. La relation avec le sugammadex est incertaine.

Réapparition du bloc neuromusculaire:

Dans la base de données regroupant les études de phase I à III avec un groupe placebo, l'incidence de la réapparition du bloc neuromusculaire (mesuré à l'aide par monitoring de la curarisation) était de 2 % avec le sugammadex et de 0 % dans le groupe placebo. Pratiquement tous ces cas ont été observés lors des essais de recherche de dose ; dans ces essais, une dose insuffisante (inférieure à 2 mg/kg) était administrée (voir rubrique: "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Informations complémentaires concernant des populations particulières

Patients ayant une pathologie pulmonaire:

Dans un essai clinique chez des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, un bronchospasme a été rapporté comme étant possiblement lié chez deux patients et une relation causale n'a pas pu être totalement exclue. 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

Selon une base de données limitée, le profil de tolérance du sugammadex (jusqu'à 4 mg/kg) chez les patients pédiatriques est comparable à celui observé chez l'adulte.

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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres produits thérapeutiques, 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 nicotiniques 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 clinique et tolérance:

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 :

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 injection de rocuronium ou de vécuronium

Curare	traitement	
	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 :

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

	traitement	
	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 :

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

	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).

Délai (minutes) entre l'administration de rocuronium et de sugammadex ou l'administration de succinylcholine et une récupération de 10 % de T1

	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, 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:

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

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 à l'état d'équilibre est d'environ 11 à 14 litres. 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.

Elimination:

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du sugammadex chez l'adulte est de 1,8 heures et la clairance plasmatique est estimée à 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 inférieure 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:

Sujets âgés et insuffisance rénale:

Les paramètres pharmacocinétiques basés sur une modélisation pharmacocinétique chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux type sont présentés ci-dessous:

Sujet type (poids corporel : 75kg)		Clairance (ml/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (l)	Demi-vie d'élimination (h)
Adulte (40 ans)	CLCr normale : 100 ml/min	88 (25,0 %)	11,4 (22,9 %)	1,8 (32,9 %)
Adulte (40 ans)	Insuffisance rénale légère CLCr : 50 ml/min	71 (23,6 %)	11,4 (23,0 %)	2,2 (33,3 %)
Adulte (40 ans)	Insuffisance rénale modérée CLCr : 30 ml/min	28 (24,4 %)	11,4 (23,5 %)	5,2 (32,9 %)
Sujet âgé (75 ans)	CLCr normale : 80 ml/min	80 (24,0 %)	13,5 (24,4 %)	2,4 (34,9 %)
Sujet âgé (75 ans)	Insuffisance rénale légère CLCr : 50 ml/min	72 (24,5 %)	13,2 (24,2 %)	2,6 (34,6 %)
Sujet âgé (75 ans)	Insuffisance rénale modérée CLCr : 30 ml/min	28 (24,7 %)	13,4 (23,8 %)	6,1 (36,5 %)

Sont présentés: les moyennes et les coefficients de variation (CV) (%).

Population pédiatrique:

La pharmacocinétique chez les patients pédiatriques (n=51) âgés de 0 à 17 ans

a été évaluée à l'aide d'une analyse de pharmacocinétique (PK) de population. Chez les patients âgés de moins de 18 ans, le volume de distribution et la clairance augmentent avec l'âge. La variabilité des concentrations plasmatiques du sugammadex dans la population pédiatrique est comparable à la variabilité dans la population adulte. Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de deux patients pédiatriques types sont résumés ci-dessous:

Paramètres PK du sugammadex chez des patients pédiatriques types		
Paramètre PK	Enfant (âge: 8 ans)	Adolescent (âge: 15 ans)
Demi-vie d'élimination (h)	0,9	1,7
Volume de distribution à l'état d'équilibre (l)	3,1	9,1
Clairance (ml/min)	41	71

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.

Données de sécurité précliniques

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.

Le sugammadex est rapidement éliminé de la plupart des organes; cependant

une rétention du médicament a été observée au niveau des os et des dents chez le rat. Le composant qui est le plus probablement impliqué dans cette fixation réversible est l'hydroxyapatite, matrice inorganique de ces tissus. Des études précliniques chez le rat adulte jeune et mature ont montré qu'une telle rétention n'a pas de conséquence néfaste sur la couleur des dents ou sur la qualité de l'os, sa structure, son renouvellement ou son développement. Lors d'administrations répétées chez le jeune rat, une coloration blanchâtre des incisives a été notée ainsi qu'une perturbation de la formation de l'émail; cependant il s'agissait de niveaux d'exposition correspondant à 48-480 fois les doses cliniques de 4 mg/kg.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acide chlorhydrique 3,7 % et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique: "Précautions particulières d'élimination et manipulation". Une incompatibilité physique a été rapportée avec le vérapamil, l'ondansétron et la ranitidine.

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 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique: "Durée de conservation".

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I à usage unique fermés par des bouchons gris en caoutchouc chlorobutyle avec des opercules de sertissage en aluminium scellés par une capsule « flip-off ».

Le bouchon en caoutchouc du flacon ne contient pas de latex.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si Bridion est administré dans la même tubulure que celle déjà utilisée pour d'autres médicaments, il est important que la ligne de perfusion soit suffisamment rincée (par ex. avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)) entre l'administration de Bridion et des médicaments pour lesquels une incompatibilité avec Bridion a été démontrée ou pour lesquels la compatibilité avec Bridion n'a pas été établie.

Le sugammadex 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 %).

Chez les patients pédiatriques, Bridion 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: "Durée de conservation").

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

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Pays-Bas

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

EU/1/08/466/001-002

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

25 juillet 2008

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

