



bridion[®]
sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

le 1^{er} inhibiteur spécifique des curares stéroïdiens

ESMERON[®] et **NORCURON**[®]
Bromure de rocuronium Bromure de vécuronium

Adjuvant de l'anesthésie générale,
pour faciliter l'intubation trachéale,
assurer la relaxation musculaire
et faciliter la ventilation mécanique

Adjuvant de l'anesthésie générale,
pour faciliter l'intubation trachéale
et assurer la relaxation musculaire
au cours de l'acte chirurgical

Indication thérapeutique :
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.

 Schering-Plough

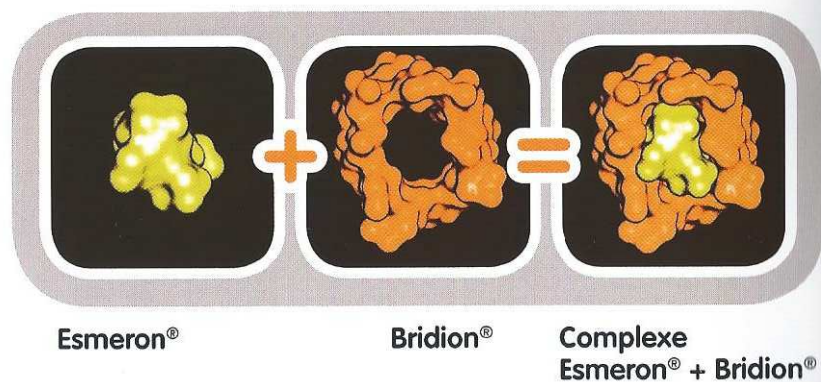
bridion[®]

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

Un mode d'action permettant
une décurarisation rapide [1, 2]

- γ -cyclodextrine modifiée.
- **Encapsulation** spécifique des molécules de curare stéroïdien Esmeron[®] et Norcuron[®].

Exemple d'encapsulation :



Neutralisation des molécules de curare
même celles déjà fixées sur le récepteur [3]



1. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104: 575-81.
2. RCP Bridion[®].

3. Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design Development Therapy* 2008; 2: 49-59.



bridion®

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

Décurarisation en routine

- Une décurarisation rapide.
- Quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire induit par le vécuronium ou le rocuronium^[1].

Bloc profond

(au moins 1 à 2 réponses au PTC*)

**Curare stéroïdien
+ Bridion® 4 mg/kg**



**ESMERON® (rocuronium)
ou NORCURON® (vécuronium)**

Bloc modéré

(au moins réapparition de 2 réponses au TOF**)

**Curare stéroïdien
+ Bridion® 2 mg/kg**



Décurarisation immédiate^[1]

- Si la situation le nécessite^[1].
- Après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium.

**rocuronium bolus de 1,2 mg/kg
+ Bridion® 16 mg/kg
3 minutes après injection du curare**

Le sugammadex n'est pas indiqué pour la décurarisation immédiate d'un bloc neuromusculaire induit par le vécuronium.

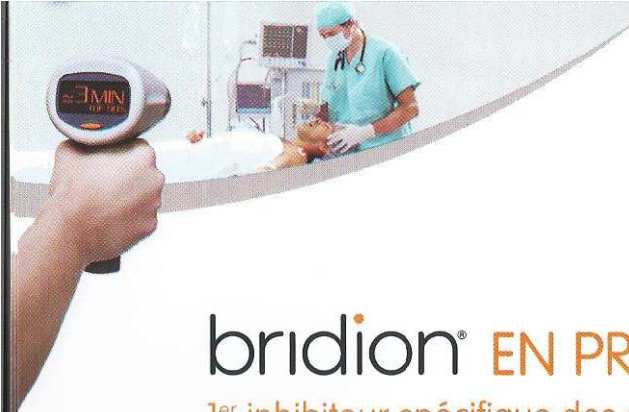


**UNIQUEMENT
ESMERON® (rocuronium)**

UNE DECURARISATION RAPIDE, quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium^[1]

LA DÉCURARISATION IMMÉDIATE après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium est maintenant possible avec Bridion®^[1]

* PTC : Post Tetanic Count. ** TOF : Train Of Four
1. RCP Bridion®.



bridion® EN PRATIQUE ⁽¹⁾

1^{er} inhibiteur spécifique des curares stéroïdiens

Esmeron® et Norcuron®
rocuronium vécuronium

• Administration

- par un anesthésiste ou sous sa surveillance
- en IV en bolus unique (10 secondes)
- l'utilisation d'une méthode de monitoring neuromusculaire est recommandée

• Adultes

Après bloc neuromusculaire induit par	Posologies	
ESMERON® (rocuronium) ou NORCURON® (vécuronium)	Bloc modéré (au moins réapparition de 2 réponses au TOF)	2 mg/kg
	Bloc profond (au moins 1 à 2 réponses au PTC)	4 mg/kg
ESMERON® (rocuronium) uniquement	Décurarisation immédiate	16 mg/kg

Une avancée dans la décurarisation

• Autres populations

Sujets âgés (sans insuffisance rénale sévère)*	Pas d'adaptation des posologies
Patients obèses (dose à calculer sur le poids réel)	
Patients insuffisants hépatiques**	
Patients avec insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 et < 80 ml/min)	
Patients avec insuffisance rénale sévère (y compris les patients nécessitant une dialyse)	Non recommandé

*Le temps de récupération peut être augmenté.

**Les patients insuffisants hépatiques sévères devront être traités avec grande précaution.

• Pédiatrie

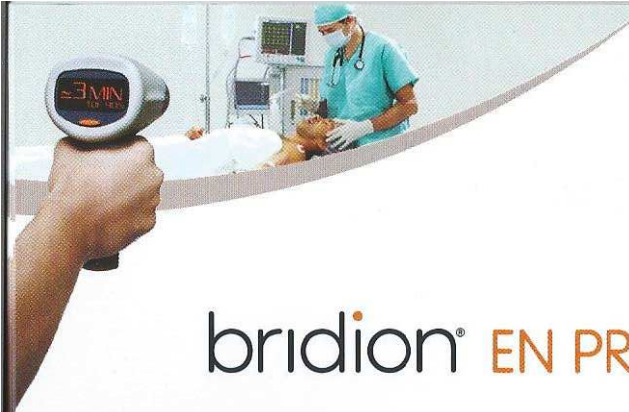
Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées.

Enfants et adolescents (2-17 ans)	- Décurarisation en routine après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium lors de la réapparition de T ₂ : 2 mg/kg - Les autres situations, y compris la décurarisation immédiate, n'ont pas été étudiées et, par conséquent, Bridion® n'est pas recommandé dans ces situations
Nouveau-nés à terme et nourrissons (< 2 ans)	Non recommandé

• Recurarisation

Pour éviter une réapparition du bloc neuromusculaire, utiliser les posologies recommandées.

1) Pour une information plus complète, consulter le RCP Bridion®



bridion® EN PRATIQUE ⁽¹⁾

• Présentation

Flacons de 200 mg (2 ml)
et de 500 mg (5 ml)
en boîte de 10.

1 ml de solution contient
100 mg de sugammadex.

Prêt à l'emploi.
Bouchon sans latex.



• Conservation

Durée de conservation du produit dans son emballage extérieur :

- **3 ans**, à une température ne dépassant pas 30 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique :

- Utiliser immédiatement après prélèvement.
- Sinon, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Une avancée dans la décurarisation

• Incompatibilités et manipulation

Ne pas mélanger Bridion® avec d'autres médicaments

- Si administration de Bridion® dans la même tubulure que celle déjà utilisée pour d'autres médicaments pour lesquels une incompatibilité avec Bridion® a été démontrée ou pour lesquels la compatibilité n'a pas été démontrée, rincer soigneusement la ligne de perfusion.

Injection possible 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 %)

¹⁾ Pour une information plus complète, consulter le RCP Bridion®



bridion[®]

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

• Principales mises en garde spéciales et précautions d'emploi ^[1]

• Surveillance de la fonction respiratoire au cours de la récupération

- Disposer d'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, dépression de la fonction respiratoire possible par d'autres médicaments utilisés en période péri et postopératoire : ventilation assistée parfois encore nécessaire.
- Si réapparition du bloc neuromusculaire après extubation, mettre en place une ventilation assistée adéquate.

• Recurarisation

- Dans les essais cliniques, recurarisation rapportée principalement en cas d'administration de **doses insuffisantes** (études de recherche de dose) : **utiliser les doses recommandées** pour la décurarisation en routine ou la décurarisation immédiate pour éviter une réapparition du bloc neuromusculaire.

• Effet sur l'hémostase

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 > à 3,5 ;
- traités par anticoagulants et recevant une dose de 16 mg/kg de sugammadex.

Chez ces patients surveiller l'hémostase et la coagulation.

• Délai nécessaire avant une nouvelle administration de curares après décurarisation par Bridion[®]

- En cas de nécessité d'administrer à nouveau du **rocuronium** ou du **vécuronium** : respecter un délai de **24 heures**.
- En cas de nécessité d'un bloc neuromusculaire avant la fin du délai recommandé, utiliser **un curare non stéroïdien**.

• Contre-indications ⁽¹⁾

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

• Effets indésirables ⁽¹⁾

- Effet indésirable le plus fréquemment rapporté : **dysgueusie** (goût métallique ou amer), observé principalement après administration de doses de Bridion[®] ≥ 32 mg/kg.
- **Réactions de type allergique** rapportées chez quelques sujets après administration de Bridion[®] (ex. bouffées vasomotrices, rash érythémateux) parmi lesquelles une réaction allergique modérée a été confirmée.

¹⁾ Pour une information plus complète, consulter le RCP Bridion[®].



bridion®

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

Système physiologique	Incidence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Réactions allergiques
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Complication anesthésique (restauration de la fonction neuromusculaire)
	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

• **Signes d'éveil pendant l'anesthésie** : quelques cas de reprise de connaissance rapportés chez les sujets traités par Bridion®. La relation avec Bridion® est incertaine.

• **Patients ayant une pathologie pulmonaire** : dans un essai clinique, chez des patients présentant des antécédents de complications pulmonaires, deux patients ont présenté un bronchospasme rapporté comme étant possiblement lié 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, profil de tolérance de Bridion® (jusqu'à 4 mg/kg) chez les patients pédiatriques comparable à celui observé chez l'adulte.

BON USAGE

• Insuffisance rénale

– **Insuffisance rénale sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : excrétion de Bridion® ou du complexe Bridion®-rocuronium retardée ; cependant aucun signe de recurarisation observé.

– **Patients dialysés** : diminution irrégulière des taux plasmatiques de Bridion® par hémodialyse.

– **L'utilisation de Bridion® chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée.**

• Anesthésie légère

– 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

– Bridion® 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.**

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

– **Ne pas utiliser Bridion® pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des curares non stéroïdiens comme la succinylcholine ou les benzyloquinolines.**

– Ne pas utiliser Bridion® pour une décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par des **curares stéroïdiens autres que le rocuronium ou le vécuronium.**

– Données limitées disponibles sur l'utilisation de Bridion® dans la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le **pancuronium** ; utilisation de Bridion® déconseillée dans cette situation.

1) Pour une information plus complète, consulter le RCP Bridion®



bridion®

sugammadex

100 mg/ml - solution injectable

● Bloc neuromusculaire prolongé

– Maladies cardiovasculaires, sénescence ou état oedémateux : allongement du temps de circulation du rocuronium ou du vécuronium ; le temps de récupération peut donc être allongé.

● Réactions allergiques

– Risque de survenue de réactions allergiques ; prendre les précautions nécessaires.

● 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

– Quelques cas d'allongement de l'intervalle QTc rapportés (QTc > 500 msec ou augmentation du QTc > 60 msec) au cours d'essais cliniques chez des patients ayant reçu Bridion® 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.
Respecter les précautions d'usage en cas d'arythmie.

BON USAGE

● Interactions [1]

D'après les données sur :

– L'affinité de la liaison entre le sugammadex et d'autres médicaments.
– Des expérimentations non cliniques et des études cliniques.
– Des données de modélisation prenant en compte les effets pharmacodynamiques des curares et les interactions pharmacocinétiques entre les curares et le sugammadex,
aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :

● Interactions par déplacement

Possibilité de déplacement du rocuronium ou du vécuronium par certains médicaments administrés après Bridion® : recurarisation possible avec nécessité de mise sous ventilation assistée.

● **Suspendre l'administration du médicament suspecté d'entraîner un tel déplacement en cas de perfusion.**

● **Si l'interaction par déplacement est attendue : surveillance attentive des patients** afin d'observer des signes de réapparition du bloc neuromusculaire (pendant environ 15 minutes) après administration parentérale d'un autre médicament survenant au cours des 6 heures après l'administration de Bridion®

Actuellement, les interactions par déplacement sont attendues uniquement avec certains médicaments (torémifène et acide fusidique).

– torémifène

– Le vécuronium ou le rocuronium peuvent être déplacés du complexe formé avec Bridion®

– 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.

– acide fusidique

– L'administration intraveineuse d'acide fusidique en pré-opératoire peut augmenter le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9. Aucune réapparition du bloc neuromusculaire n'est attendue en période post opératoire

1) Pour une information plus complète, consulter le RCP Bridion®



bridion®

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

• Interactions par fixation

Après administration de Bridion®, réduction de l'efficacité de certains médicaments par diminution de leurs concentrations plasmatiques libres.

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 Bridion® 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 Bridion® peut être considérée comme équivalente à l'oubli d'une dose quotidienne d'un contraceptif stéroïdien **oral** (combiné ou uniquement progestatif). Lorsque Bridion® 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.

BON USAGE

– 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, Bridion® n'interfère pas avec les examens biologiques à l'exception peut-être du dosage de la **progestérone sérique**.

Cette interférence a été observée à des concentrations plasmatiques de sugammadex de 100 µg/ml (pic de concentration plasmatique après injection d'un bolus de 8 mg/kg).

– Chez des volontaires, on a observé un allongement de TCA et du TP de courte durée (< 30 minutes) avec des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex.

• Population pédiatrique

– Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

– Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.



bridion®

sugammadex

100 mg/ml - solution injectable

BRIDION® 100 mg/ml, solution injectable. Sugammadex. FORME ET PRESENTATIONS : Solution injectable en flacons (verre) de 2 ml ou 5 ml (boîtes de 10). Solution limpide, incolore à légèrement jaune. Le pH est compris entre 7 et 8 et l'osmolalité entre 300 et 500 mOsm/kg. **COMPOSITION :** 1 ml, 2 ml et 5 ml contiennent respectivement l'équivalent de 100 mg, 200 mg et 500 mg de sugammadex sous forme de sugammadex sodique. Excipients : Acide chlorhydrique 3,7 % et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH). Eau pour préparations injectables. Chaque ml contient 9,7 mg de sodium (voir « Mises en garde et précautions d'emploi »). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** 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 « Mises en garde 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 « Mises en garde et précautions d'emploi » et « 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 « Propriétés pharmacodynamiques »). Une dose de 2 mg/kg de sugammadex est recommandée après réapparition spontanée de la 2^{ème} réponse au train de quatre (T2) 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 « 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 au bloc neuromusculaire induit par le vécuronium (voir « 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 « 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-opératoire (voir « Mises en garde 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 « Mises en garde 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 « Mises en garde et précautions d'emploi »). **Sujets âgés :** Après administration du sugammadex à la réapparition de la 2^{ème} réponse au train de quatre (T₄) 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 « Mises en garde 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 « Mises en garde et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique :** Les données relatives à la population pédiatrique sont limitées (une seule étude concernant uniquement la décurarisation suite à un bloc induit par le rocuronium et 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 « 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 « 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 ET PRECAUTIONS PARTICULIERES 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 « Posologie et mode d'administration »). **Effet sur l'hémostase :** Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont allongé le temps de céphaline activée (TCA) et le taux de prothrombine (TP) de 17-22%. Dans tous les cas, ce léger allongement était de courte durée (< 30 minutes). D'après la base de données cliniques (n=1738), le sugammadex, seul ou en association avec des anticoagulants, n'a pas eu d'effet clinique 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 :** 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 « 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 « 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 survenant au cours des 6 heures suivant l'administration du sugammadex. Actuellement, les interactions par déplacement sont attendues uniquement avec certains médicaments (torémifène et acide fusidique, voir « 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 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 « 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 « 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 MEDICAMENTS 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 (voir aussi « Mises en garde 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 T₁/T₁ 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 T₄/T₁ à 0,9. Aucune réapparition 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 « Posologie et mode d'administration ». **Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (voir aussi « Mises en garde 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 du dosage de la progestérone sérique. Une interférence avec cet examen est observée à des concentrations plasmatiques de sugammadex de 100 µg/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 allongé le temps de céphaline activée (TCA) et le taux de prothrombine (TP) de 17-22%. Dans tous les cas, ce léger allongement était 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 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Mises en garde 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 A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. **EFFETS INDESIRABLES :** 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 (≥ 1/1000, < 1/100)	Réactions allergiques (voir « Mises en garde et précautions d'emploi »)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Complication anesthésique (voir « Mises en garde et précautions d'emploi »)
	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Signes d'éveil pendant l'anesthésie
Affections du système nerveux	Très fréquent (≥ 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 « Mises en garde 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 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 « Mises en garde 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. **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 T_1

	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

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : 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. **Élimination :** 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. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES :** 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.

INCOMPATIBILITE : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans « Précautions particulières d'élimination et manipulation ». Une incompatibilité physique a été rapportée avec le vérapamil, l'ondansétron et la ranitidine. **DUREE 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. **PRECAUTIONS PARTICULIERES 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 « Conditions de conservation ».

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR : 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. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION 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 « Durée de conservation »). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **LISTE I :** Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (Art. R.5121-96 du CSP). AMM EU/1/08/466/001 (Juillet 2008, rév. Juin 2010) - CIP : 573 553-9 (34009 573 553 9 5) ; boîte de 10 flacons de 2 ml. AMM EU/1/08/466/002 (Juillet 2008, rév. Juin 2010) - CIP : 573 554-5 (34009 573 554 5 6) ; boîte de 10 flacons de 5 ml. Agréé à l'usage des collectivités. (Bri/mlc-10CG-1). **TITULAIRE DE L'AMM :** N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Pays-Bas. Exploité par : **SCHERING-PLOUGH**, 34 avenue Léonard de Vinci, 92400 Courbevoie - Tél. : 01 80 46 40 40

Schering-Plough traite des données personnelles dans le cadre de ses relations avec les professionnels de santé. Ce traitement permet à Schering-Plough de dispenser une information médicale sur ses spécialités en rapport avec les besoins des praticiens, mener des actions de formation ou d'information, conduire des études de marché, mettre en place des collaborations scientifiques ou des actions de recherche, ainsi qu'éventuellement dans le cadre de relations commerciales. Ces données collectées peuvent être destinées à certains prestataires de Schering-Plough. Conformément aux articles 38 et suivants de la loi du 6 janvier 1978, dite « Informatique et Libertés », vous disposez d'un droit d'accès et de rectification quant aux données à caractère personnel vous concernant, du droit de vous opposer, pour des raisons légitimes, à ce que vos données fassent l'objet d'un traitement, ainsi que du droit de vous opposer à leur utilisation à des fins de prospection. Vous pouvez exercer ces droits par courrier postal adressé au laboratoire Schering-Plough, 34 avenue Léonard de Vinci, 92400 Courbevoie. Cette prérogative est à mettre en œuvre, par écrit, à l'attention du Pharmacien Responsable.



bridion[®]

sugammadex
100 mg/ml - solution injectable

Pour tout renseignement
et question concernant
nos produits, vous pouvez
contacter notre département
Information médicale :

.....
01 80 46 40 40
.....

503957 0332 PP AOUT-10

 Schering-Plough