



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 récurrence du bloc neuromusculaire n'est attendue en période post-opératoire étant donné que la perfusion d'acide fusidique est administrée en plusieurs heures et que les taux sanguins s'accumulent jusqu'à 2 – 3 jours. Pour une nouvelle administration de sugammadex, voir rubrique 4.2.

Interactions pouvant modifier l'efficacité d'autres médicaments (interactions par fixation) : Après administration de sugammadex, l'efficacité de certains médicaments peut être réduite par diminution de leurs concentrations plasmatiques libres. Dans ce cas, il est conseillé au clinicien d'envisager une nouvelle administration du médicament impliqué, l'administration d'un équivalent thérapeutique (de préférence de classe chimique différente) et/ou des interventions non pharmacologiques, le cas échéant.

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

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

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

Dans une étude chez des volontaires, des doses de 4 mg/kg et 16 mg/kg de sugammadex ont provoqué respectivement une augmentation maximale moyenne du temps de cephaline activée (TCA) de 17 et 22 % et du temps de prothrombine (TP) [INR] de 11 et 22 %. Ces faibles augmentations de TCA et de TP (INR) étaient de courte durée (≤ 30 minutes). Une interaction pharmacodynamique (allongement du TCA et du TP) avec les anti-vitamines K, l'héparine non fractionnée, les héparinoïdes de bas poids moléculaire, le rivaroxaban et le dabigatran a été mise en évidence lors d'expériences *in vitro* (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Allaitement
On ne sait pas si le sugammadex est excrété dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré une excrétion du sugammadex dans le lait. L'absorption orale des cyclodextrines est faible et aucun effet n'est attendu chez l'enfant allaité après administration d'une dose unique de sugammadex à la mère. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le sugammadex en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
Bridion est co-administré avec des curares et des anesthésiques chez les patients opérés. Le lien de causalité des événements indésirables est donc difficile à évaluer. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients opérés étaient la toux, les complications des voies respiratoires liées à l'anesthésie, les complications anesthésiques, l'hypotension liée aux procédures et les complications liées aux procédures (fréquent (≥ 1/100, <1/10)).

Tableau 2: Tableau de synthèse des effets indésirables
La tolérance du sugammadex a été évaluée chez 3 519 sujets uniques à partir d'une base de données de tolérance regroupant les études de phase I - III. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais contrôlés *versus* placebo, chez les sujets recevant des anesthésiques et/ou des curares (1 078 sujets ayant reçu du sugammadex *versus* 544 ayant reçu du placebo) :
[Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, <1/100), rare (≥ 1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000)]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Information sur les volontaires sains : Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'incidence des réactions d'hypersensibilité au médicament chez des volontaires sains recevant jusqu'à 3 doses, de placebo (N = 76), de sugammadex 4 mg/kg (N = 151) ou de sugammadex 16 mg/kg (N = 148). Les cas rapportés d'hypersensibilité suspectée ont été jugés en aveugle par un comité. L'incidence de l'hypersensibilité avérée était respectivement de 1,3%, 6,6% et 9,5% dans les groupes placebo, sugammadex 4 mg/kg et sugammadex 16 mg/kg. Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie après placebo ou sugammadex 4 mg/kg. Il y a eu un seul cas d'anaphylaxie avérée après la première dose de sugammadex 16 mg/kg (incidence 0,7%). L'augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hypersensibilité avec des doses répétées de sugammadex n'a pas été démontrée. Dans une précédente étude avec le même design, il y a eu trois cas d'anaphylaxie avérée, tous avec sugammadex 16 mg/kg (incidence 2,0%).

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

Informations complémentaires concernant des populations particulières

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

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.

Patients présentant une obésité morbide

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le system national de déclaration.

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques, 1 cas de surdosage accidentel après administration de 40 mg/kg de sugammadex a été rapporté sans aucun effet indésirable significatif. Dans une étude de tolérance chez l'homme, le sugammadex a été administré à des doses atteignant 96 mg/kg. Aucun effet indésirable lié à la dose, ni d'effet indésirable grave n'a été rapporté. Le sugammadex peut être éliminé en effectuant une hémodialyse avec un filtre à haut débit, mais pas avec un filtre à bas débit. Sur la base d'études cliniques, les concentrations plasmatiques du sugammadex sont réduites jusqu'à 70 % après 3 à 6 heures de dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : autres produits thérapeutiques, antidotes, code ATC : V03AB35
Mécanisme d'action :
Le sugammadex est une gamma cyclodextrine modifiée qui se lie spécifiquement avec certains myorelaxants. Le sugammadex forme, dans le plasma, un complexe avec le rocuronium ou le vécuronium ; cette interaction va diminuer ainsi la quantité de curare disponible pour se lier aux récepteurs 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 et sécurité clinique :
Le sugammadex peut être administré à différents moments après l'administration de bromure de vécuronium ou de rocuronium :

Décurarisation en routine - bloc neuromusculaire profond :
Dans une étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et la réapparition de 1 ou 2 réponses au PTC, les patients ont reçu soit 4 mg/kg de sugammadex soit 70 µg/kg de néostigmine selon un ordre randomisé. Le délai entre le début de l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 a été :

Tableau 3: Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 au cours d'un bloc neuromusculaire profond (1 à 2 réponses au PTC) induit par le rocuronium ou le vécuronium

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

Décurarisation en routine – bloc neuromusculaire modéré :
Dans une autre étude pivot, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rocuronium soit du vécuronium. Après la dernière dose de rocuronium ou de vécuronium, et réapparition de T₂, 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 T₄/T₁ à 0,9 a été :

Tableau 4: Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de rocuronium ou vécuronium

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

La décurarisation par le sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium a été comparée à la décurarisation par la néostigmine d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium. A la réapparition de T₂, une dose de 2 mg/kg de sugammadex ou de 50 µg/kg de néostigmine a été administrée. Le sugammadex a entraîné une décurarisation du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium plus rapide que celle provoquée par la néostigmine pour décurariser un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium :

Tableau 5: Délai (minutes) entre l'administration du sugammadex ou de la néostigmine à la réapparition de T₂ et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 après injection de rocuronium ou cisatracurium

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

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

Tableau 6: Délai (minutes) entre l'administration de rocuronium et de sugammadex ou l'administration de succinylcholine et une récupération de 10 % de T₁

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

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

Tableau 7: Délai (minutes) entre l'administration de sugammadex 3 minutes après le rocuronium et la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9; 0,8 ou 0,7

	T ₄ /T ₁ à 0,9	T ₄ /T ₁ à 0,8	T ₄ /T ₁ à 0,7
N	65	65	65
Médiane (minutes)	1,5	1,3	1,1
Valeurs extrêmes	0,5-14,3	0,5-6,2	0,5-3,3

Insuffisance rénale :

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

Patients présentant une obésité morbide :

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution :

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

Métabolisation :

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

Élimination :

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

Populations particulières :

Insuffisance rénale et âge :

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

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

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

Caractéristiques des patients sélectionnés				Paramètres pharmacocinétiques moyens estimés (CV%)		
Caractéristiques démographiques	Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)			Clairance (mL/min)	Volume de distribution à l'état d'équilibre (L)	Demi-vie d'élimination (h)
Adulte	Normale		100	88 (22)	12	2 (21)
40 ans	Insuffisance rénale	Légère	50	51 (22)	13	4 (22)
75 kg		Modérée	30	31 (23)	14	6 (23)
		Sévère	10	9 (22)	14	19 (24)
Sujet âgé	Normale		80	75 (23)	12	2 (21)
75 ans	Insuffisance rénale	Légère	50	51 (24)	13	3 (22)
75 kg		Modérée	30	31 (23)	14	6 (23)
		Sévère	10	9 (22)	14	19 (23)
Adolescent	Normale		95	77 (23)	9	2 (22)
15 ans	Insuffisance rénale	Légère	48	44 (23)	10	3 (22)
56 kg		Modérée	29	27 (22)	10	5 (23)
		Sévère	10	8 (21)	11	17 (23)
Enfant	Normale		51	37 (22)	4	2 (20)
7 ans	Insuffisance rénale	Légère	26	19 (22)	4	3 (22)
23 kg		Modérée	15	11 (22)	4	5 (22)
		Sévère	5	3 (22)	5	20 (25)

CV= coefficient de variation

Sexe :

Aucune différence liée au sexe n'a été observée.

Origine ethnique :

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

Poids corporel :

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

Obésité :

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, potentiel génotoxique, des fonctions de reproduction, de tolérance locale ou de compatibilité sanguine, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après première ouverture et dilution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2°C et 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2 et 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 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I contenant 2 mL ou 5 mL de solution, fermés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle avec des opercules de sertissage en aluminium scellés par une capsule « flip- off ».
Présentations : 10 flacons de 2 mL ou 10 flacons de 5 mL. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Utilisation dans la population pédiatrique

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 6.3).

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

7. Fabricant

Patheon Manufacturing Services LLC,
5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville,
North Carolina 27834, USA

8. Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU
Royaume Uni.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Cette notice a été révisée en Avril 2020

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