

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rocuronium B. Braun 10 mg/ml solution pour injection / perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable / pour perfusion contient 10 mg de bromure de rocuronium.
Chaque ampoule de 5 ml contient 50 mg de bromure de rocuronium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable / pour perfusion

Solution claire, incolore à jaune marron
pH de la solution : 3,8 à 4,2
Osmolalité : 270 -310 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le bromure de rocuronium est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques (des nouveau-nés à terme jusqu'aux adolescents, de 0 à < 18 ans) comme appoint à l'anesthésie générale afin de faciliter l'intubation trachéale pendant l'induction de routine et de permettre la relaxation des muscles squelettiques pendant l'intervention chirurgicale.

Chez les adultes, le bromure de rocuronium est également indiqué pour faciliter l'intubation trachéale pendant l'induction en séquence rapide et comme appoint en unité de soins intensifs (USI) afin de faciliter l'intubation et la ventilation mécanique, à court terme.

Voir aussi rubriques 4.2 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comme dans le cas d'autres agents de blocage neuromusculaire, le dosage du bromure de rocuronium doit être adapté en fonction de chaque patient. La méthode d'anesthésie et la durée prévue de l'intervention chirurgicale, la méthode de sédation et la durée prévue de la ventilation mécanique, l'interaction possible avec d'autres produits médicaux administrés simultanément et l'état du patient doivent être pris en considération lors de la détermination de la dose. L'utilisation d'une technique de surveillance neuromusculaire appropriée est recommandée en vue de l'évaluation du blocage neuromusculaire et de la récupération.

Interventions chirurgicales

Les anesthésiques par inhalation potentialisent les effets du blocage neuromusculaire par le bromure de rocuronium. Cette potentialisation devient cliniquement pertinente pendant l'anesthésie lorsque les agents volatils atteignent une certaine concentration tissulaire. Par conséquent, il convient de procéder

à des ajustements en administrant de plus petites doses d'entretien à intervalles moins rapprochés ou en ayant recours à des débits de perfusion plus faibles du bromure de rocuronium pendant les interventions de longue durée (plus d'une heure) sous anesthésie par inhalation.

Adultes

Chez les patients adultes, les recommandations posologiques suivantes peuvent tenir lieu de règle générale en ce qui concerne l'intubation trachéale et la relaxation musculaire au cours d'interventions chirurgicales de courte ou de longue durée et les soins en unité de soins intensifs.

Ce produit médicamenteux est prévu pour un usage unique.

Intubation trachéale :

La dose standard pour l'intubation lors d'une anesthésie de routine est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel, ce qui permet d'obtenir des conditions d'intubation adéquates en 60 secondes chez presque tous les patients. Une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel est recommandée afin de faciliter les conditions d'intubation trachéale lors de l'induction en séquence rapide de l'anesthésie. Les conditions d'intubation adéquates sont alors atteintes en 60 secondes également chez presque tous les patients. Si une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel est utilisée pour l'induction en séquence rapide de l'anesthésie, il est recommandé d'intuber le patient 90 secondes après l'administration du bromure de rocuronium.

Dose d'entretien :

La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel. En cas d'anesthésie de longue durée par inhalation, la dose doit être réduite à 0,075 - 0,1 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel.

Les doses d'entretien doivent de préférence être administrées lorsque l'amplitude du twitch est rétablie à 25% de l'amplitude du twitch de contrôle ou lorsque 2 à 3 réponses au train de quatre (TOF) sont observées.

Perfusion continue :

Si le bromure de rocuronium est administré en perfusion continue, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel et de commencer l'administration par perfusion lorsque le blocage musculaire commence à récupérer. Le débit de perfusion doit être ajusté afin de maintenir une réponse du twitch égale à 10% de l'amplitude du twitch de contrôle ou de maintenir 1 à 2 réponses au train de quatre.

Chez les adultes sous anesthésie par intraveineuse, le débit de perfusion nécessaire pour maintenir le blocage neuromusculaire à ce niveau varie de 0,3 à 0,6 mg/kg/h. Sous anesthésie par inhalation, le débit varie de 0,3 à 0,4 mg/kg/h.

Il est essentiel de surveiller en continu le blocage neuromusculaire étant donné que les conditions du débit de perfusion varient d'un patient à l'autre et selon la méthode d'anesthésie utilisée.

Posologie chez les patientes enceintes :

Chez les patientes qui subissent une césarienne, il est recommandé d'utiliser exclusivement une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel, car la dose de 1,0 mg/kg n'a pas été étudiée parmi ce groupe de patientes.

L'inversion du blocage neuromusculaire induit par les agents de blocage neuromusculaire peut être inhibée ou insatisfaisante chez les patientes recevant des sels de magnésium en raison d'une toxicité gravidique, car les sels de magnésium intensifient le blocage neuromusculaire. Par conséquent, chez ces patientes, la dose de rocuronium doit être réduite et titrée jusqu'à la réponse du twitch.

Population pédiatrique

Pour les nouveau-nés (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à 2 mois), les très jeunes enfants (3 mois à 23 mois), les enfants (de 2 à 11 ans) et les adolescents (de 12 à ≤ 17 ans), la dose recommandée pour l'intubation lors d'une anesthésie de routine et la dose d'entretien sont similaires à celles administrées aux adultes.

Cependant, la durée d'action de la dose d'intubation sera plus longue chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les enfants (voir rubrique 5.1).

Pour la perfusion continue chez les patients pédiatriques, les débits de perfusion sont identiques à ceux utilisés chez les adultes, à l'exception du cas des enfants. Pour les enfants, des débits de perfusion supérieurs peuvent être nécessaires.

Par conséquent, chez les enfants, les mêmes débits de perfusion initiaux que pour les adultes sont recommandés. Ils doivent ensuite être ajustés afin de maintenir la réponse du twitch à 10 % de l'amplitude du twitch de contrôle ou de maintenir 1 à 2 réponses au train de quatre pendant la procédure.

L'expérience clinique avec le bromure de rocuronium dans le cadre de l'induction en séquence rapide chez les patients pédiatriques est limitée. Par conséquent, le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter les conditions d'intubation trachéale lors de l'induction en séquence rapide chez les patients pédiatriques.

Patients âgés et patients atteints d'une maladie des voies biliaires et/ou hépatiques et/ou d'une insuffisance rénale :

La dose d'intubation standard chez les patients gériatriques et les patients atteints d'une maladie des voies biliaires et/ou hépatiques et/ou d'une insuffisance rénale est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel lors d'une anesthésie de routine. Une dose de 0,6 mg par kilo de poids corporel doit être envisagée pour l'induction en séquence rapide de l'anesthésie chez les patients chez qui une durée d'action prolongée est attendue. Toutefois, les conditions adéquates en vue de l'intubation peuvent ne pas être atteintes dans les 90 secondes suivant l'administration du bromure de rocuronium. Indépendamment de la technique d'anesthésie utilisée, la dose d'entretien recommandée pour ces patients est de 0,075 à 0,1 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel tandis que le débit de perfusion recommandé est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h (voir également « Perfusion continue »).

Patients en surpoids et obèses :

Lors de l'utilisation chez des patients en surpoids ou obèses (définis comme les patients dont le poids corporel est supérieur d'au moins 30 % au poids corporel idéal), les doses doivent être réduites compte tenu de la masse corporelle maigre.

Procédures de soins intensifs

Intubation trachéale

Pour l'intubation trachéale, il convient d'utiliser les mêmes doses que celles indiquées précédemment, sous « Procédures chirurgicales ».

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le bromure de rocuronium est administré par intraveineuse (IV) sous la forme soit d'une injection de bolus, soit d'une perfusion continue (pour plus d'informations, consulter la rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bromure de rocuronium doit être administré exclusivement par du personnel expérimenté familiarisé avec l'utilisation des agents de blocage neuromusculaire. L'infrastructure adéquate et le personnel nécessaire en vue d'une intubation endotrachéale et d'une ventilation artificielle doivent être disponibles immédiatement.

Comme le bromure de rocuronium provoque une paralysie des muscles respiratoires, une assistance ventilatoire est obligatoire pour les patients traités avec ce principe actif et ce, jusqu'à ce qu'une respiration spontanée suffisante soit restaurée. Comme avec tous les agents de blocage neuromusculaire, il est important d'anticiper les difficultés d'intubation, en particulier lors de l'utilisation dans le cadre d'une technique d'induction en séquence rapide.

Comme avec d'autres agents de blocage neuromusculaire, une curarisation résiduelle a été rapportée pour le rocuronium. Afin de prévenir les complications résultant d'une curarisation résiduelle, il est recommandé de ne procéder à l'extubation que lorsque le patient a suffisamment récupéré du blocage neuromusculaire. D'autres facteurs pouvant provoquer une curarisation résiduelle après l'extubation en phase postopératoire (les interactions médicamenteuses et l'état du patient, par exemple) doivent également être pris en considération. Si le bromure de rocuronium n'est pas utilisé dans le cadre d'une pratique clinique standard, l'utilisation d'un agent d'inversion (tel que le sugammadex ou les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) doit être envisagée, en particulier dans les cas où une curarisation résiduelle est davantage susceptible de se produire.

Il est essentiel de s'assurer que le patient respire spontanément, profondément et régulièrement avant de quitter la salle d'opération après l'anesthésie.

Des réactions anaphylactiques (voir ci-dessus) peuvent se produire après l'administration d'agents de blocage neuromusculaire. Les précautions afin de traiter de telles réactions doivent toujours être prises. Si le patient a déjà développé précédemment des réactions anaphylactiques aux agents de blocage neuromusculaire, en particulier, des précautions spéciales doivent être prises car une réactivité croisée allergique aux agents de blocage neuromusculaire a été rapportée.

Des doses supérieures à 0,9 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel peuvent faire augmenter la fréquence cardiaque ; cet effet peut contrebalancer la bradycardie induite par d'autres agents anesthésiques ou par la stimulation vagale.

En général, à la suite de l'utilisation à long terme de myorelaxants en unité de soins intensifs, une paralysie prolongée et/ou une faiblesse des muscles squelettiques a été observée. Afin de favoriser la prévention d'une prolongation éventuelle du blocage neuromusculaire et/ou le surdosage, il est fortement recommandé de surveiller la transmission musculaire pendant toute la durée de l'utilisation de myorelaxants. En outre, les patients doivent recevoir une analgésie et une sédation adéquates. Par ailleurs, les myorelaxants doivent être titrés jusqu'à l'obtention d'un effet chez le patient. Ce titrage doit être effectué par ou sous la surveillance de cliniciens expérimentés, familiarisés avec les effets et avec les techniques de surveillance neuromusculaire adéquates.

Des myopathies ont régulièrement été rapportées après l'utilisation simultanée à long terme d'agents de blocage neuromusculaire non dépolarisants et de corticostéroïdes. La période d'administration concomitante doit être aussi brève que possible (voir rubrique 4.5).

Si le suxaméthonium est utilisé pour l'intubation, l'administration de rocuronium doit être retardée jusqu'à ce que le patient ait cliniquement récupéré du blocage neuromusculaire induit par le suxaméthonium.

Les pathologies suivantes peuvent influencer la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique du bromure de rocuronium :

Maladie des voies biliaires et/ou hépatiques et insuffisance rénale

Le bromure de rocuronium est excrété dans l'urine et dans la bile. Par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies biliaires et/ou hépatiques et/ou d'une insuffisance rénale cliniquement significatives. Parmi ces groupes de patients, une prolongation de l'effet a été observée avec des doses de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel.

Prolongation du temps de circulation

Les conditions associées à une prolongation du temps de circulation telles que les maladies cardiovasculaires, un âge avancé et un état œdémateux entraînant une augmentation du volume de distribution peuvent contribuer à un retard dans l'apparition de l'effet. La durée d'action peut également être prolongée en raison de la réduction de la clairance plasmatique.

Maladie neuromusculaire

À l'instar d'autres agents de blocage neuromusculaire, le bromure de rocuronium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints d'une maladie neuromusculaire ou après une poliomyélite étant donné que la réponse aux agents de blocage neuromusculaire peut être largement altérée dans de tels cas. L'ampleur et la voie de cette altération peuvent varier de manière considérable. Chez les patients atteints de myasthénie grave ou du syndrome myasthénique (de Lambert-Eaton), de petites doses de bromure de rocuronium peuvent avoir un effet puissant, de sorte que le bromure de rocuronium doit être titré jusqu'à l'obtention d'une réponse.

Hypothermie

Lors d'interventions chirurgicales dans des conditions d'hypothermie, l'effet de blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium est accru et sa durée prolongée.

Obésité

À l'instar d'autres agents de blocage neuromusculaire, le bromure de rocuronium peut présenter un allongement de la durée de l'effet ainsi que de la récupération spontanée chez les patients obèses lorsque les doses administrées sont calculées en fonction du poids corporel réel.

Brûlures

Il est avéré que les patients atteints de brûlures développent une résistance aux agents de blocage neuromusculaire non dépolarisants. Il est recommandé de titrer la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse.

Conditions pouvant accroître l'effet du bromure de rocuronium

Hypokaliémie (après des vomissements sévères, une diarrhée ou un traitement par diurétiques, par exemple), hypermagnésémie, hypocalcémie (après des transfusions massives), hypoprotéïnémie, déshydratation, acidose, hypercapnie et cachexie.

Les perturbations électrolytiques sévères, la modification du pH sanguin et la déshydratation doivent donc être corrigées dès que possible.

Ce produit médicamenteux contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui le rend pratiquement « sans sodium ».

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

Il est avéré que les produits médicinaux suivants influencent l'ampleur et/ou la durée de l'effet des agents de blocage neuromusculaire non dépolarisants :

Effets d'autres médicaments sur le bromure de rocuronium

Effet accru :

- Les anesthésiques halogénés volatils potentialisent le blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium. L'effet ne devient apparent qu'à la posologie d'entretien (voir rubrique 4.2). L'inversion du bloc avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut aussi être inhibée.
- Doses élevées de thiopental, méthohexital, kétamine, fentanyl, gamma-hydroxybutyrate, étomidate et propofol
- Après intubation sous suxaméthonium (voir rubrique 4.4)
- L'utilisation concomitante à long terme de corticostéroïdes et de rocuronium en unité de soins intensifs peut provoquer une prolongation de la durée du blocage neuromusculaire ou une myopathie (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Autres produits médicaux :

- antibiotiques : aminoglycosides, lincosamides (lincomycine et clindamycine, par exemple), antibiotiques polypeptidiques, antibiotiques acylamino-pénicillaniques, tétracyclines, métronidazole à forte dose.
- diurétiques, quinidine et son isomère quinine, protamine, agents de blocage adrénergiques, sels de magnésium, agents de blocage des canaux calciques et sels de lithium et anesthésiques locaux (lidocaïne en IV, bupivacaïne épidurale) et administration aiguë de phénytoïne ou de β -bloquants.

Des cas de recurarisation ont été rapportés suite à l'administration postopératoire d'aminoglycosides, de lincosamides, d'antibiotiques polypeptidiques, d'acylamino-pénicillines, de quinidine, de quinine et de sels de magnésium (voir rubrique 4.4).

Effet réduit :

- Néostigmine, édrophonium, pyridostigmine, dérivés de l'aminopyridine
- Administration chronique antérieure de phénytoïne ou de carbamazépine
- Inhibiteurs de protéase

Effet variable :

- L'administration d'autres agents de blocage musculaire non dépolarisants en association avec du bromure de rocuronium peut atténuer ou potentialiser le blocage neuromusculaire, en fonction de l'ordre d'administration et de l'agent de blocage neuromusculaire utilisé.
- Le suxaméthonium administré après le bromure de rocuronium peut potentialiser ou atténuer l'effet de blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium.

Effet du rocuronium sur d'autres médicaments :

L'utilisation en combinaison avec de la lidocaïne pourrait accélérer l'effet de la lidocaïne.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction officielle n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus pour les adultes, ainsi que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubrique 4.4), doivent également être prises en considération pour les patients pédiatriques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Les données disponibles relatives à l'utilisation du bromure de rocuronium chez la femme enceinte sont limitées. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Le bromure de rocuronium ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de stricte nécessité et lorsque que le médecin traitant décide que les bénéfices l'emportent sur les risques.

Césarienne

Chez les patientes subissant une césarienne, le bromure de rocuronium peut être utilisé dans le cadre d'une technique d'induction en séquence rapide, à condition qu'aucune difficulté d'intubation ne soit attendue et qu'une dose suffisante d'agent anesthésique soit administrée, ou suite à une intubation facilitée par suxaméthonium.

Il a été montré que l'utilisation du bromure de rocuronium pendant une césarienne est sans danger aux doses de 0,6 mg/kg de poids corporel. Il n'influe pas sur le score d'Apgar, la tonicité musculaire du fœtus ni l'adaptation cardiorespiratoire.

Des échantillons de sang du cordon ombilical montrent que le transfert de bromure de rocuronium dans le placenta est limité, ce qui ne permet pas d'observer des réactions indésirables cliniques chez le nouveau-né.

Note 1 : des doses de 1,0 mg/kg ont été étudiées pendant l'induction en séquence rapide de l'anesthésie mais pas chez des patientes subissant une césarienne.

Note 2 : l'inversion du bloc neuromusculaire induit par les agents de blocage neuromusculaire peut être inhibée ou non satisfaisante chez les patientes recevant des sels de magnésium pour une toxémie gravidique car les sels de magnésium renforcent le bloc neuromusculaire. Par conséquent, chez ces patientes, la dose de bromure de rocuronium doit être réduite et adaptée en fonction de la réponse musculaire.

Allaitement

On ne sait pas si le bromure de rocuronium ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. D'autres produits médicinaux de cette classe sont peu excrétés dans le lait maternel et sont faiblement résorbés par le nourrisson allaité. Des études sur des animaux ont montré que le bromure de rocuronium était excrété en quantité insignifiante dans le lait maternel.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par le bromure de rocuronium, voire de s'en abstenir, doit être prise compte tenu des avantages de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets du bromure de rocuronium sur la fécondité.

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

Le bromure de rocuronium possède une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est déconseillé d'utiliser des machines potentiellement dangereuses et de conduire un véhicule au cours des 24 heures suivant la récupération complète du blocage neuromusculaire provoqué par le bromure de rocuronium. Etant donné que le bromure de rocuronium est utilisé comme complément de l'anesthésie générale, les mesures de précaution habituelles après une anesthésie générale doivent être prises pour les patients traités en ambulatoire.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est répartie selon les catégories suivantes :

Peu fréquent/rare	($> 1/10.000, < 1/100$)
Très rare	($< 1/10.000$)
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les fréquences sont des évaluations issues de rapports de surveillance post-AMM et de données provenant de la littérature générale.

Les données de surveillance post-AMM ne peuvent pas fournir de chiffres précis sur l'incidence. Pour cette raison, la fréquence de signalement a été divisée en trois au lieu de cinq catégories.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une douleur et/ou des réactions locales autour du point d'injection, des modifications des fonctions vitales et une prolongation du blocage neuromusculaire. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés durant la surveillance post-AMM sont des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes et les symptômes associés. Voir également les explications ci-dessous.

Affections du système immunitaire

Très rare :

- Hypersensibilité
- Réaction anaphylactique*
- Réaction anaphylactoïde*
- Choc anaphylactique
- Choc anaphylactoïde

Affections du système nerveux

Très rare :

- Paralysie flaccide

Affections cardiaques

Peu fréquent/rare :

- Tachycardie

Fréquence indéterminée :

- Syndrome de Kounis

Affections vasculaires

Peu fréquent/rare :

- Hypotension

Très rare :

- Collapsus cardiovasculaire et choc
- Bouffées congestives

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare :

- Bronchospasme

Fréquence indéterminée :

- Apnée
- Insuffisance respiratoire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare :

- Rash, rash érythémateux
- Œdème angioneurotique
- Urticaire
- Démangeaisons
- Exanthème

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare :

- Faiblesse des muscles squelettiques (après une utilisation à long terme en USI)
- Myopathie stéroïde (après une utilisation à long terme en USI) ([voir rubrique 4.4](#))

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare :

- Œdème de la face

Peu fréquent/rare :

- Inefficacité du médicament
- Diminution de l'effet du/de la réponse au médicament
- Augmentation de l'effet du/de la réponse au médicament
- Douleur et/ou réactions locales au site d'injection*

Investigations

Très rare :

- Augmentation du taux d'histamine*

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Très rare :

- Complications respiratoires de l'anesthésie

Peu fréquent/rare :

- Prolongation du blocage neuromusculaire*
- Retard de récupération après anesthésie

Population pédiatrique

La méta-analyse de 11 études cliniques réalisées avec le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg) chez des patients pédiatriques (n = 704) a permis de recenser la tachycardie comme réaction indésirable au médicament avec une fréquence de 1,4 %.

***Informations concernant certaines réactions indésirables :**

Anaphylaxie

Bien que très rare, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves aux agents de blocage neuromusculaires dont le bromure de rocuronium ont été rapportées. Les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont : bronchospasme, modifications cardiovasculaires (par ex. hypotension, tachycardie, collapsus circulatoire – choc), et modifications cutanées (par ex. angioedème, urticaire). Ces réactions ont dans certains cas entraîné la mort. En raison de la sévérité possible de ces réactions, il convient toujours de partir du principe qu'elles peuvent se produire et prendre les précautions nécessaires.

Réactions à l'endroit de l'injection

Pendant l'induction en séquence rapide de l'anesthésie, une douleur lors de l'injection a été rapportée, particulièrement lorsque le patient n'a pas encore perdu totalement conscience et lorsque du propofol est utilisé comme agent d'induction. Lors d'études cliniques, une douleur lors de l'injection a été observée chez 16% des patients qui ont subi une induction en séquence rapide de l'anesthésie au moyen de propofol et chez moins de 0,5% des patients qui ont subi une induction en séquence rapide de l'anesthésie au moyen de fentanyl et de thiopental.

Augmentation du taux d'histamine

Étant donné que les agents de blocage neuromusculaire sont connus pour être capables d'induire une libération d'histamine localement au site d'injection ainsi qu'au niveau systémique, la survenue possible de démangeaisons ou d'une réaction érythémateuse à l'endroit de l'injection et/ou des réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) généralisées (voir aussi la rubrique Réactions anaphylactiques ci-dessus) doivent toujours être prises en considération lors de l'administration de ces médicaments.

Lors d'études cliniques, seule une légère augmentation du taux plasmatique moyen d'histamine a été observée à la suite de l'administration d'un bolus rapide de 0,3 à 0,9 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel.

Prolongation du blocage neuromusculaire

La réaction indésirable la plus fréquente aux agents de blocage non dépolarisants en tant que classe est une prolongation de l'action pharmacologique de l'agent au-delà du temps nécessaire. Cette réaction peut aller d'une faiblesse des muscles squelettiques à une paralysie profonde et prolongée des muscles squelettiques entraînant une insuffisance respiratoire ou une apnée.

Myopathie

Des myopathies ont été rapportées suite à l'utilisation de plusieurs agents de blocage neuromusculaire en USI en association avec des corticostéroïdes (voir rubrique 4.4).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé- Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou - site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Le principal symptôme de surdosage est la prolongation du bloc neuromusculaire.

Lors d'études effectuées chez l'animal, des dépressions graves de la fonction cardiovasculaire, entraînant à terme un collapsus cardiaque, ne se sont produites qu'en atteignant une dose cumulative administrée de 750 x DE₉₀ (135 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel).

Traitement

En cas de surdosage et de blocage neuromusculaire prolongé, le patient doit continuer à recevoir une assistance ventilatoire et une sédation. Il existe deux options pour l'inversion du bloc neuromusculaire : (1) Chez l'adulte, le sugammadex peut être utilisé pour inverser un bloc intense et profond. La dose de sugammadex à administrer dépend du degré de blocage neuromusculaire. (2) Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (par ex. néostigmine, édrophonium, pyridostigmine) ou du sugammadex peut être utilisé une fois que la récupération spontanée a commencé, et doit être administré en doses appropriées. Si l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ne permet pas d'inverser les effets neuromusculaires du bromure de rocuronium, la ventilation artificielle doit être poursuivie jusqu'à ce que la respiration spontanée soit rétablie. Des doses répétées d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peuvent être dangereuses.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants, agents à action périphérique, autres composés quaternaires d'ammonium.

Code ATC : M03AC09

Effets pharmacodynamiques

Le bromure de rocuronium est un agent de blocage neuromusculaire non dépolarisant de durée intermédiaire, à début d'action rapide et exécutant toutes les actions pharmacologiques caractéristiques de cette classe de produits médicinaux (curariformes). Il agit par compétition pour l'occupation des cholinorécepteurs nicotiniques au niveau de la plaque motrice.

La DE₉₀ (la dose nécessaire pour produire une dépression à 90% de la réponse du twitch du pouce lors de la stimulation du nerf cubital) au cours d'une anesthésie balancée est d'environ 0,3 mg par kilo de poids corporel.

Efficacité et sécurité clinique

Pratique de routine

Des conditions d'intubation adéquates sont atteintes chez presque tous les patients 60 secondes après l'administration intraveineuse d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel (2 x DE₉₀ sous anesthésie balancée). Les conditions d'intubation sont jugées excellentes chez 80% de ces patients. Une paralysie musculaire générale appropriée pour tous les types de procédure est obtenue après 2 minutes. La durée clinique (la durée jusqu'à la récupération spontanée de 25% de l'amplitude du twitch de contrôle) avec cette dose est de 30 à 40 minutes. La durée totale (la durée jusqu'à la récupération spontanée de 90% de l'amplitude du twitch de contrôle) est de 50 minutes. Le délai moyen pour que la récupération spontanée de la réponse du twitch passe de 25 à 75% (indice de récupération) après un bolus de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel est de 14 minutes.

Avec des doses inférieures de 0,3 à 0,45 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel (1 à 1,5 x 2 x DE₉₀), le début d'action est plus lent et la durée d'action plus courte (13 à 26 minutes). Après

l'administration de 0,45 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel, des conditions d'intubation acceptables sont atteintes après 90 secondes.

Intubation en urgence

Au cours de l'induction en séquence rapide de l'anesthésie sous propofol ou fentanyl/thiopental, des conditions d'intubation adéquates sont atteintes en 60 secondes respectivement chez 93% et 96% des patients après l'administration d'une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel. Les conditions sont jugées excellentes chez 70% de ces patients. La durée clinique avec cette dose est de près de 1 heure, après quoi le blocage neuromusculaire peut être inversé en toute sécurité. Après l'administration d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel, des conditions d'intubation adéquates sont atteintes après 60 secondes chez 81% et 75% des patients lors de l'utilisation d'une technique d'induction en séquence rapide respectivement avec du propofol et du fentanyl/thiopental.

Des doses supérieures à 1,0 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel n'améliorent pas sensiblement les conditions d'intubation mais prolongent la durée de l'effet. Les doses supérieures à 4 x DE₉₀ n'ont pas été étudiées.

Soins intensifs

L'utilisation de rocuronium en unité de soins intensifs a fait l'objet de deux études à protocole ouvert. Un total de 95 patients adultes a été traité avec une dose initiale de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, suivie par une perfusion continue de 0,2 - 0,5mg/kg/h pendant la première heure d'administration dès que la hauteur du twitch revient à 10% ou qu'un 1 à 2 twitches apparaissent à la stimulation au train de quatre (TOF). Les dosages ont été titrés individuellement. Au cours des heures suivantes, les doses ont été réduites moyennant surveillance régulière de la stimulation TOF. L'administration pendant une période allant jusqu'à 7 jours a été étudiée.

Un blocage neuromusculaire adéquat a été obtenu mais une variabilité élevée dans les vitesses de perfusion horaires entre les patients et une récupération prolongée du blocage neuromusculaire a été observée.

Il n'y a pas de corrélation significative entre le délai jusqu'à la récupération d'un ratio de 0,7 du train de quatre et la durée totale de l'infusion de rocuronium. Après une infusion continue de 20 heures ou plus, la durée (plage) moyenne entre le retour de T2 au train de quatre et la récupération d'un ratio de 0,7 du train de quatre varie entre 0,8 et 12,5 heures chez les patients ne présentant pas de défaillance multiviscérale et entre 1,2 et 25,5 heures chez les patients présentant une défaillance multiviscérale.

Population pédiatrique

Le délai moyen d'apparition de l'effet chez les nourrissons, les très jeunes enfants et les enfants à une dose d'intubation de 0,6 mg/kg est légèrement plus court que chez les adultes. La comparaison entre les différents groupes d'âges pédiatriques a montré que le délai moyen d'apparition de l'effet chez les nouveau-nés et les adolescents (1 min) est légèrement plus long que chez les nourrissons, les très jeunes enfants et les enfants (0,4, 0,6 et 0,8 min, respectivement).

La durée de la relaxation et le délai de récupération ont tendance à être plus courts chez les enfants que chez les nourrissons et les adultes. La comparaison entre les différents groupes d'âges pédiatriques a montré que la réapparition du troisième twitch (T3) était plus tardive chez les nouveau-nés et les nourrissons (56,7 et 60,7 min, respectivement) par rapport aux très jeunes enfants, aux enfants et aux adolescents (45,3, 37,6 et 42,9 min, respectivement).

Délai moyen d'apparition de l'effet (ET) et durée moyenne de l'effet clinique (ET) après une dose d'intubation initiale de rocuronium de 0,6 mg/kg au cours d'une anesthésie par sevoflurane/protoxyde d'azote et par isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) chez des patients pédiatriques*

	Délai jusqu'au blocage	Délai de réapparition du T3**
--	------------------------	-------------------------------

	maximum ** (min)	(min)
Nouveau-nés (0 à 27 jours) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Nourrissons (28 jours à 2 mois) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Très jeunes enfants (3 mois à 23 mois) n = 30	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Enfants (2 à 11 ans) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Adolescents (12 à 17 ans) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Dose de rocuronium administrée en 5 secondes

** Calculé à partir de la fin de l'administration de la dose d'intubation du rocuronium

Populations particulières

La durée de l'effet des doses de maintenance de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel peut être un peu plus longue sous anesthésie à l'enflurane et à l'isoflurane chez les patients gériatriques et chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale (environ 20 minutes) que chez les patients ne présentant pas de trouble des fonctions des émonctoires sous anesthésie intraveineuse (environ 13 minutes). Aucun effet accumulé (augmentation progressive de la durée d'action) n'a été observé avec des doses d'entretien répétées selon les recommandations.

Chirurgie cardiovasculaire

Chez les patients chez qui une intervention cardiovasculaire est prévue, les modifications cardiovasculaires les plus fréquentes au début du blocage maximal après l'administration d'une dose de 0,6 à 0,9 mg de bromure de rocuronium par kilo de poids corporel sont une légère accélération, de 9 % au maximum, non significative sur le plan clinique, de la fréquence cardiaque et une augmentation, de 16 % au maximum par rapport aux valeurs de contrôle, de la pression artérielle moyenne.

Antagonistes

L'administration d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, la pyridostigmine ou l'édrophonium, a un effet antagoniste sur l'action du bromure de rocuronium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution et élimination

Après l'administration intraveineuse d'un bolus unique de bromure de rocuronium, l'évolution de la concentration plasmatique passe par trois phases exponentielles. Chez les adultes sains, la demi-vie d'élimination (IC 95 %) moyenne est de 73 (66-80) minutes, le volume (apparent) de distribution à l'équilibre est de 203 (193-214) ml/kg et la clairance plasmatique est de 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Lors de l'administration sous forme d'une perfusion continue afin de faciliter la ventilation mécanique pendant 20 heures ou plus, la demi-vie d'élimination moyenne et le volume (apparent) de distribution moyen à l'équilibre sont supérieurs. Lors d'études cliniques contrôlées, une grande variabilité a été observée entre les patients, en rapport avec la nature et l'ampleur de la défaillance (multi)viscérale et les caractéristiques individuelles du patient. Chez les patients atteints de défaillance multiviscérale, une demi-vie d'élimination moyenne (\pm ET) de 21,5 (\pm 3,3) heures, un volume (apparent) de distribution à l'équilibre de 1,5 (\pm 0,8) l·kg⁻¹ et une clairance plasmatique de 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min ont été observés.

Le bromure de rocuronium est excrété dans l'urine et dans la bile. L'excrétion dans l'urine approche 40 % après 12-24 heures. Après l'injection d'une dose radiomarquée de bromure de rocuronium,

l'excrétion en est en moyenne de 47 % dans l'urine et de 43 % dans les selles après 9 jours. Environ 50 % se retrouvent sous la forme de bromure de rocuronium.

Biotransformation

Des métabolites ne sont pas détectés dans le plasma.

Population pédiatrique

Le volume apparent de distribution chez les nourrissons (3-12 mois) est plus élevé que chez les enfants plus âgés (1-8 ans) et les adultes. Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans, la clairance est supérieure et la demi-vie d'élimination est plus courte d'environ 20 minutes que chez les adultes et les enfants de moins de 3 ans.

La pharmacocinétique (PK) du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques âgés de 0 à 17 ans (n = 146) a été évaluée à l'aide d'une analyse de population à partir de la compilation des données de pharmacocinétique issues de deux essais cliniques sur l'anesthésie par sevoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien). Il s'est avéré que tous les paramètres pharmacocinétiques étaient linéairement proportionnels au poids corporel, comme l'a démontré la similarité des clairances (CL; l/kg/h). Le volume de distribution (l/kg) et la demi-vie d'élimination (h) diminuent avec l'âge (ans). Les paramètres pharmacocinétiques des patients pédiatriques types dans les différents groupes d'âge sont indiqués ci-dessous :

Estimation des paramètres PK du bromure de rocuronium chez les patients pédiatriques types au cours de l'anesthésie par sevoflurane et protoxyde d'azote (induction) et par isoflurane et protoxyde d'azote (entretien)

Paramètres PK	Groupes d'âge des patients				
	Nouveau-nés à terme (0 à 27 jours)	Nourrissons (28 jours à 2 mois)	Très jeunes enfants (3 à 23 mois)	Enfants (2 à 11 ans)	Adolescents (12 à 17 ans)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volume de distribution (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Patients gériatriques et patients atteints d'un dysfonctionnement rénal

La clairance plasmatique chez les patients gériatriques et les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal est légèrement réduite par rapport aux patients plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Chez les patients atteints de maladies hépatiques, la demi-vie d'élimination moyenne est prolongée de 30 minutes tandis que la clairance plasmatique moyenne est réduite de 1 ml/kg/min. (Voir aussi rubrique 4.2)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées avec le bromure de rocuronium.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gluconolactone

Acétate de sodium trihydraté

Citrate de sodium dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Une incompatibilité physique a été documentée pour le bromure de rocuronium lors de son ajout à des solutions contenant l'un des principes actifs suivants : amphotéricine, amoxicilline, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, énoximone, érythromycine, famotidine, furosémide, succinate sodique d'hydrocortisone, insuline, intralipide, méthohexital, méthylprednisolone, succinate sodique de prednisolone, thiopental, triméthoprime et vancomycine.

Ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Ampule non ouverte : 18 mois

Après première ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'ampoule.

Après dilution :

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation d'une solution de 5,0 mg/ml et de 0,1 mg/ml (diluée au moyen d'une solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et de glucose 50 mg/ml (5 %) pour perfusion) a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et sous un éclairage intérieur dans du verre, PE et PVC.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température de 2 à 8 °C, hormis si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Pour les conditions de conservation du produit médicamenteux après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en polyéthylène incolore (PEBD), contenu 5 ml

Présentations :

Emballage de 20 ampoules contenant chacune 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toute solution non utilisée doit être jetée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions claires et pratiquement exemptes de particules pourront être utilisées.

Le Rocuronium B. Braun 10 mg/ml s'est avéré compatible avec les solutions de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) et de glucose 50 mg/ml (5 %) pour la perfusion.

Si le bromure de rocuronium est administré via la même ligne de perfusion que d'autres produits médicamenteux, il est important que la ligne de perfusion soit rincée correctement (par exemple avec une

solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion) entre l'administration du bromure de rocuronium et les autres produits médicinaux dont l'incompatibilité avec le bromure de rocuronium a été démontrée ou dont la compatibilité avec le bromure de rocuronium n'a pas été établie.

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

Les ampoules en PEBD sont conçues spécifiquement pour s'adapter sur des seringues Luer-Lock et Luer-Fit.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne

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

BE534880

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

Date de première autorisation : 17/11/2008
Date de dernier renouvellement : 04/01/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2022