

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rocuroniumbromide Fresenius Kabi 10 mg/ml solution injectable / solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque flacon de 5 ml contient 50 mg de bromure de rocuronium.

Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de bromure de rocuronium.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de 5 ml contient 0,72 mmol (ou 16,7 mg) de sodium.

Chaque flacon de 10 ml contient 1,44 mmol (ou 33,4 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable / solution pour perfusion

Solution claire, incolore à brun-jaune pâle.

pH de la solution : 2,8 à 3,2.

Osmolalité : 270– 330 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les patients adultes et pédiatriques (des nouveau-nés à terme aux adolescents (0 à < 18 ans)), Rocuroniumbromide est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction de routine et pour fournir une relaxation des muscles squelettiques pendant la chirurgie. Chez les adultes, Rocuroniumbromide est également indiqué pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction en séquence rapide et comme adjuvant en unité de soins intensifs (USI) (pour faciliter l'intubation) pour utilisation à court terme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Rocuroniumbromide ne doit être administré que par une équipe expérimentée concernant l'utilisation d'agents bloquants neuromusculaires. En vue d'une éventuelle utilisation immédiate, il faut disposer des équipements adéquats et d'une équipe médicale capable d'effectuer une intubation trachéale et une ventilation artificielle.

Comme c'est le cas avec les autres agents bloquants neuromusculaires, il faut déterminer la posologie de Rocuroniumbromide de manière individuelle chez chaque patient. Lorsqu'on détermine la dose, il faut tenir compte de la méthode d'anesthésie et de la durée prévue de la chirurgie, de la méthode de sédation et de la durée prévue de la ventilation mécanique, des éventuelles interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément et de l'état du patient. Il est recommandé d'utiliser une technique de surveillance neuromusculaire adéquate afin d'évaluer le blocage et la récupération neuromusculaires.

Les anesthésiques inhalés potentialisent les effets de blocage neuromusculaire de Rocuroniumbromide. Cette potentialisation devient cliniquement significative au cours de l'anesthésie lorsqu'une certaine concentration tissulaire d'agents volatiles est atteinte. Par conséquent, pendant les interventions de longue durée (durant plus d'une heure) sous anesthésie par inhalation, il faut effectuer

les ajustements en administrant des doses d'entretien de Rocuroniumbromide plus faibles, à des intervalles moins fréquents, ou en utilisant des vitesses de perfusion plus lentes (voir rubrique 4.5).

Chez les patients adultes, les recommandations de posologie suivantes peuvent servir d'indications générales pour l'intubation trachéale et la relaxation musculaire pour les interventions chirurgicales de courte à longue durée et pour l'utilisation en unité de soins intensifs.

Interventions Chirurgicales

Intubation trachéale :

Pendant l'anesthésie de routine, la dose standard d'intubation est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, ce qui permet d'obtenir les conditions adéquates d'intubation dans les 60 secondes chez presque tous les patients. Pour faciliter l'obtention des conditions adéquates d'intubation trachéale pendant une induction d'urgence de l'anesthésie, il est conseillé d'utiliser une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, ce qui permet également d'obtenir ces conditions adéquates d'intubation dans les 60 secondes chez presque tous les patients. Si l'on utilise une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel pour une induction d'urgence de l'anesthésie, il est conseillé d'intuber le patient 90 secondes après l'administration du bromure de rocuronium.

Des doses plus élevées

S'il y a lieu de sélectionner des doses plus élevées chez des patients individuels, aucune étude clinique n'indique que l'utilisation de doses initiales allant jusqu'à 2 mg / kg de bromure de rocuronium soit associée à une augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets cardiovasculaires. L'utilisation de ces fortes doses de bromure de rocuronium diminue le temps de début et augmente la durée d'action (voir rubrique 5.1).

Posologie d'entretien :

La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel. En cas d'anesthésie prolongée par inhalation, il faut réduire cette dose à 0,075-0,1 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel.

Il est préférable d'administrer les doses d'entretien lorsque le niveau de contraction est revenu à 25 % du niveau de contraction de contrôle, ou lorsqu'on observe 2 à 3 réponses à la stimulation train-de-quatre (TOF).

Perfusion continue :

Si l'on administre Rocuroniumbromide en perfusion continue, il est conseillé d'administrer une dose de charge de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel et puis, lorsque le blocage neuromusculaire commence à se rétablir, de débiter l'administration par perfusion. Il faut ajuster la vitesse de perfusion de manière à maintenir le niveau de contraction à une valeur correspondant à 10 % du niveau de contraction de contrôle ou à maintenir 1 à 2 réponses à la stimulation train-de-quatre. Chez les adultes sous anesthésie intraveineuse, la vitesse de perfusion nécessaire au maintien du blocage neuromusculaire à ce niveau est de 0,3 à 0,6 mg/kg/h. Sous anesthésie par inhalation, la vitesse de perfusion est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h.

Une surveillance continue du blocage neuromusculaire est essentielle car la vitesse de perfusion nécessaire varie en fonction du patient et de la méthode d'anesthésie utilisée.

Posologie chez les patientes enceintes :

Chez les patientes subissant une césarienne, il est conseillé de n'utiliser qu'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, car l'utilisation d'une dose de 1,0 mg/kg n'a pas été évaluée dans ce groupe de patientes.

Chez les patientes recevant des sels de magnésium en raison d'une toxémie gravidique, l'annulation du blocage neuromusculaire induit par les agents bloquants neuromusculaires peut être inhibée ou insatisfaisante, car les sels de magnésium augmentent le blocage neuromusculaire. Chez ces patientes, il faut donc réduire la posologie du rocuronium et titrer la dose pour obtenir la réponse de contraction.

Pour plus d'informations, voir également la rubrique 4.6.

Population pédiatrique :

Pour les nouveau-nés (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à $\leq$ 2 mois), les jeunes enfants (2 à 23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à $\leq$ 17 ans), la dose recommandée pour l'intubation pendant l'anesthésie courante et la dose d'entretien sont similaires aux doses utilisées chez les adultes. Néanmoins, la durée d'action de la dose unique d'intubation sera plus longue chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les enfants (voir rubrique 5.1).

En cas de perfusion continue chez les patients pédiatriques, les vitesses de perfusion sont les mêmes que chez les adultes, à l'exception des enfants (2 à 11 ans). Chez les enfants âgés de 2 à 11 ans, des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires. Chez les enfants (2 à 11 ans), on recommande les mêmes vitesses de perfusion initiales que chez l'adulte et il faut ajuster ces vitesses pour maintenir la réponse de contraction à une valeur correspondant à 10 % du niveau de contraction de contrôle ou pour maintenir 1 ou 2 réponses à la stimulation train-de-quatre pendant l'intervention. L'expérience est limitée avec le bromure de rocuronium concernant l'induction d'urgence chez les patients pédiatriques. Chez les patients pédiatriques, l'utilisation de bromure de rocuronium est donc déconseillée pour faciliter l'intubation trachéale pendant une induction d'urgence.

Posologie chez les patients gériatriques et chez les patients ayant une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou une insuffisance rénale :

Pendant l'anesthésie de routine, la dose standard d'intubation chez les patients gériatriques et chez les patients ayant une maladie hépatique et/ou des voies biliaires et/ou une insuffisance rénale, est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel. Pour les patients chez qui l'on prévoit une durée d'action prolongée, il faut envisager l'utilisation d'une dose de 0,6 mg par kg de poids corporel pour l'induction d'urgence de l'anesthésie. Néanmoins, il est possible que les conditions adéquates d'intubation ne soient pas obtenues dans les 90 secondes suivant l'administration du bromure de rocuronium. Indépendamment de la technique d'anesthésie utilisée, chez ces patients, la dose d'entretien recommandée est de 0,075 à 0,1 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, et la vitesse de perfusion recommandée est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h (voir Perfusion continue) (voir également la rubrique 4.4).

Posologie chez les patients présentant une surcharge pondérale et chez les patients obèses :

En cas d'utilisation chez les patients ayant une surcharge pondérale ou chez les patients obèses (définis comme étant des patients ayant un poids corporel 30 % ou plus supérieur par rapport au poids corporel idéal), il faut réduire les doses en tenant compte du poids corporel idéal.

Interventions de soins intensifs

Intubation trachéale

Pour l'intubation trachéale, il faut utiliser les mêmes doses que celles décrites ci-dessus pour les interventions chirurgicales.

Administration

Rocuroniumbromide s'administre par voie intraveineuse (i.v.), sous forme d'une injection bolus ou d'une perfusion continue (pour de plus amples informations, voir également rubrique 6.6).

Ce médicament est seulement destiné à un usage unique.

4.3 Contre-indications

Le bromure de rocuronium est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au bromure de rocuronium, à l'ion bromure ou à l'un des excipients mentionnés dans rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Etant donné que le bromure de rocuronium induit une paralysie des muscles respiratoires, une ventilation assistée s'avère obligatoire chez les patients traités par cette substance active, jusqu'au

rétablissement d'une respiration spontanée adéquate. Comme c'est le cas avec tous les agents bloquants neuromusculaires, il est important d'anticiper les difficultés liées à l'intubation, particulièrement en cas d'utilisation lors d'une technique d'induction d'urgence. En cas de difficultés d'intubation entraînant la nécessité clinique d'une inversion immédiate du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, l'utilisation de sugammadex doit être envisagée.

Comme c'est le cas avec d'autres agents bloquants neuromusculaires, on a rapporté un blocage neuromusculaire résiduel avec Rocuronium. Afin de prévenir les complications résultant de ce blocage neuromusculaire résiduel, il est conseillé de n'extuber le patient qu'après l'obtention d'un rétablissement suffisant du blocage neuromusculaire. Les patients gériatriques (65 ans ou plus) présentent un risque accru de blocage neuromusculaire. Il faut également tenir compte d'autres facteurs pouvant induire une curarisation résiduelle après l'extubation en phase post-opératoire (tels que des interactions médicamenteuses ou l'état du patient). S'il n'est pas utilisé dans le cadre d'une pratique clinique standard, il faut envisager l'utilisation d'un agent de réversion (comme sugammadex ou inhibiteurs de l'acétylcholinestérase), particulièrement dans les situations où la survenue d'une curarisation résiduelle s'avère plus probable.

Il est essentiel de veiller à ce que la respiration du patient soit spontanée, profonde et régulière avant de quitter le bloc opératoire après l'anesthésie.

Des taux élevés de sensibilité croisée entre agents bloquants neuromusculaires ont été rapportés. Par conséquent, il faut, dans la mesure du possible, exclure toute hypersensibilité à d'autres agents bloquants neuromusculaires avant d'administrer Rocuronium Kabi. Rocuronium Kabi ne devrait être utilisé chez les patients sensibles que lorsque cela est absolument nécessaire. Les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité sous anesthésie générale devraient être testés consécutivement pour détecter une hypersensibilité à d'autres bloquants neuromusculaires.

L'administration de doses supérieures à 0,9 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel peut augmenter la fréquence cardiaque ; cet effet pourrait contrecarrer la bradycardie induite par d'autres anesthésiques ou par une stimulation vagale.

En général, suite à l'utilisation prolongée de bloquants neuromusculaires en USI, on a noté une paralysie prolongée et/ou une faiblesse musculosquelettique. Afin d'éviter une éventuelle prolongation du blocage neuromusculaire et/ou un surdosage, il est fortement conseillé de surveiller la transmission neuromusculaire tout au long de l'utilisation des bloquants neuromusculaires. De plus, les patients doivent être placés sous analgésie et sédation adéquates. De plus, il faut titrer la dose des bloquants neuromusculaires de manière individuelle, en fonction de l'effet obtenu chez les patients, par ou sous la supervision de médecins cliniciens expérimentés, connaissant leurs effets et les techniques adéquates de surveillance de la fonction neuromusculaire.

Comme le bromure de rocuronium est toujours utilisé avec d'autres médicaments et qu'il y a un risque d'hyperthermie maligne durant l'anesthésie, même en absence de facteurs déclenchants connus, les médecins doivent être au courant des symptômes précoces, du diagnostic de confirmation et du traitement de l'hyperthermie maligne avant le début de l'anesthésie. Les études chez l'animal ont montré que le bromure de rocuronium n'est pas un facteur déclenchant de l'hyperthermie maligne. De rares cas d'hyperthermie maligne avec le bromure de rocuronium ont été observés au cours de la surveillance après la commercialisation, cependant, aucun rapport de causalité n'a été établi.

La myopathie a été régulièrement rapportée après une longue administration d'autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants dans l'USI en combinaison avec une thérapie de corticostéroïdes. C'est pourquoi la période d'utilisation des bloquants neuromusculaires doit être la plus limitée possible chez les patients recevant des agents neuromusculaires avec des corticostéroïdes.

Il ne faut administrer le rocuronium qu'après le rétablissement complet du blocage neuromusculaire induit par le suxaméthonium

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

Pathologie hépatique et/ou des voies biliaires et insuffisance rénale

Parce que le bromure de rocuronium s'élimine par voie urinaire et biliaire, Il faut l'utiliser avec prudence chez les patients ayant des pathologies hépatiques et/ou biliaires cliniquement significatives et/ou une insuffisance rénale. Dans ces groupes de patients, on a observé une prolongation de l'effet avec des doses de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromure de rocuronium.

Allongement du temps de circulation

Les affections associées à un allongement du temps de circulation (telles que les maladies cardiovasculaires, l'âge avancé et un état œdémateux donnant lieu à une augmentation du volume de distribution) peuvent entraîner une augmentation de la durée d'installation du bloc. La durée d'action peut aussi être prolongée par suite d'une clairance plasmatique réduite.

Pathologie neuromusculaire

Comme c'est le cas avec les autres agents bloquants neuromusculaires, il faut utiliser le bromure de rocuronium avec une extrême prudence chez les patients ayant une maladie neuromusculaire ou après une poliomyélite, car dans ces cas, la réponse aux agents bloquants neuromusculaires peut se modifier considérablement. L'importance et la nature de ces modifications peuvent varier très largement. Chez les patients atteints d'une myasthénie grave ou du syndrome myasthénique (Lambert-Eaton), l'administration de faibles doses de bromure de rocuronium peut induire des effets marqués et il faut titrer la dose de Rocuroniumbromide en fonction de la réponse.

Hypothermie

En cas de chirurgie sous conditions hypothermiques, l'effet de blocage neuromusculaire du bromure de rocuronium augmente et la durée d'action est prolongée.

Obésité

Comme c'est le cas avec d'autres agents bloquants neuromusculaires, le bromure de rocuronium peut présenter un allongement de la durée d'action et de la récupération spontanée chez les patients obèses, lorsque les doses administrées sont calculées sur base du poids corporel réel.

Brûlures

On sait que les patients atteints de brûlures développent une résistance aux agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants. Il est conseillé de titrer la dose en fonction de la réponse au traitement.

Crise hypertensive chez les patients atteints de phéochromocytome

Des cas de crise hypertensive temporellement associés à l'administration de rocuronium ont été identifiés en post-commercialisation chez des patients atteints d'un phéochromocytome diagnostiqué ou latent. Le rocuronium doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Affections pouvant augmenter les effets du bromure de rocuronium

Hypokaliémie (par ex. suite à des vomissements sévères, à une diarrhée et à une thérapie par diurétiques), hypermagnésémie, hypocalcémie (après des transfusions massives), hypoprotéïnémie, déshydratation, acidose, hypercapnie, cachexie.

Si possible, il faut donc corriger les troubles électrolytiques sévères, les altérations du pH sanguin ou une déshydratation.

Ce médicament contient 3,3 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,17% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

On a constaté que les médicaments suivants influence l'importance et/ou la durée de l'effet des agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants :

Effets des autres médicaments sur le Rocuroniumbromide

Augmentation de l'effet :

- Anesthésiques halogénés volatils potentialisent le bloc neuromusculaire de Rocuroniumbromide. L'effet devient apparent seulement avec les doses de maintenance (voir rubrique 4.2). L'inversion du bloc par l'inhibiteur anti cholinestérase peut être également inhibée.
- Administration préalable de suxaméthonium (voir rubrique 4.4)
- Doses élevées de : thiopental, méthohexital, kétamine, fentanyl, acide gammahydroxybutyrique, étomidate et propofol.
- Autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants.
- Administration antérieure de suxaméthonium (voir rubrique 4.4).
- L'utilisation concomitante prolongée de corticostéroïdes et de Rocuroniumbromide en USI peut donner lieu à une prolongation de la durée du blocage neuromusculaire ou à une myopathie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Autres médicaments :

- Antibiotiques : aminoglycosides, lincosamides (par ex. lincomycine et clindamycine), antibiotiques polypeptides, antibiotiques acylamino-pénicillines, tétracycline, fortes doses de métronidazole.
- Diurétiques, thiamine, IMAO, quinidine et son isomère quinine, protamine, agents bloquants adrénergiques, sels de magnésium, antagonistes calciques, sels de lithium, anesthésiques locaux (lidocaïne par voie i.v., bupivacaine par voie épidurale) et l'administration de phénytoïne ou d'agents bêtabloquants.

La recurarisation a été rapportée après l'administration post-opérative d'aminoglycoside, lincosamide et des antibiotiques polypeptide et acylamino-penicilline, quinidine, quinine et sels de magnésium (cfr. Rubrique 4.4)

Réduction de l'effet :

- Néostigmine, édrophonium, pyridostigmine, dérivés de l'aminopyridine.
- Administration chronique antérieure de corticostéroïdes, de phénytoïne ou de carbamazépine.
- Noradrénaline, azathioprine (seulement un effet transitoire et limité), théophylline, chlorure de calcium, chlorure de potassium
- Inhibiteurs de la protéase (gabexate ulinastatine)

Effet variable :

- L'administration combinée d'autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants et de bromure de rocuronium peut induire une atténuation ou une potentialisation de l'effet de blocage neuromusculaire, en fonction de l'ordre d'administration et de l'agent bloquant neuromusculaire utilisé. Le suxaméthonium administré après l'administration de bromure de rocuronium peut induire une potentialisation ou une atténuation de l'effet de blocage neuromusculaire exercé par le bromure de rocuronium.

Effet du bromure de rocuronium sur d'autres médicaments :

Le bromure de rocuronium combiné à la Lidocaïne peut résulter en une induction plus rapide de l'action de la Lidocaïne.

Population pédiatrique

Aucune étude formelle d'interactions n'a été réalisée. Chez les patients pédiatriques, tenir également compte des interactions et des mises en garde spéciales et précautions d'emploi mentionnées ci-dessus pour les adultes (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour bromure de rocuronium, aucune information sur la sécurité d'emploi du médicament chez la femme enceinte n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs

ou indirects concernant la grossesse, embryonnaire / fœtal développement, la parturition ou le développement postnatal. Il faut être prudent lors de la prescription de bromure de rocuronium pour les femmes enceintes.

Césarienne

Rocuroniumbromide peut être utilisé chez les patientes qui subissent une césarienne lorsqu'aucune difficulté n'est prévue lors de l'intubation et lorsqu'une dose suffisamment élevée d'anesthésique est administrée ou après intubation à l'aide de suxaméthonium. La sécurité de l'administration d'une dose de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromure de rocuronium chez les femmes enceintes qui subissent une césarienne a été établie.

Rocuroniumbromide n'a pas d'effet sur l'indice d'Apgar, le tonus musculaire fœtal ou l'adaptation cardiorespiratoire.

A partir d'échantillons de sang de cordon ombilical, il apparaît que le bromure de rocuronium ne passe que de manière limitée dans le placenta, ce qui ne donne pas lieu à l'observation de réactions cliniques indésirables chez le nouveau-né.

NB 1: des doses de 1,0 mg.kg⁻¹ ont été étudiées au cours d'induction d'urgence de l'anesthésie, mais pas chez des patientes subissant une césarienne. C'est pourquoi seul une dose de 0.6 mg.kg⁻¹ est recommandée chez ce groupe de patients

NB 2: L'inversion du bloc neuromusculaire induit par les bloquants neuromusculaires peut être inhibée ou insatisfaisante chez les patientes traitées avec du sulfate de magnésium pour toxémie gravidique parce que les sels de magnésium renforcent le blocage neuromusculaire. C'est pourquoi, chez ces patientes, la posologie de Rocuroniumbromide doit être réduite et adaptée en se basant sur la réponse musculaire.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié. Les études réalisées chez l'animal ont révélé que des quantités non significatives de bromure de rocuronium s'éliminent dans le lait maternel. Rocuroniumbromide doit être administré aux femmes qui allaitent seulement si le médecin décide que les avantages l'emportent sur les risques. Après l'administration d'une dose unique, il est recommandé de s'abstenir de l'allaitement maternel suivant pendant cinq demi-vies d'élimination du rocuronium, c'est-à-dire pendant environ 6 heures.

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

Depuis le bromure de rocuronium est utilisé comme adjuvant à l'anesthésie générale, les mesures habituelles de précaution après une anesthésie générale doivent être prises pour les patients ambulatoires.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes au médicament comprennent une douleur/réaction au site d'injection, des modifications des signes vitaux et un bloc neuromusculaire prolongé. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant la surveillance post marketing est la réaction anaphylactique et anaphylactoïde et symptômes associés. Cfr. également les explications dans le tableau ci-dessous.

MedDRA SOC	Terme choisi ¹		
	Peu fréquent / rare ² (<1/100, >1/10.000)	Très rare (<1/10.000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité Réaction	

		anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde	
Affections du système nerveux		Paralyse flasque	
Affections oculaires			Mydriase ³ Pupilles fixes ³
Affections cardiaques	Tachycardie		Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Hypotension	collapse circulatoire et choc Bouffée congestive	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Apnées Insuffisance respiratoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Cedème Angioneurotique Urticaire Rash Rash érythémateux Prurit Exanthème	
Affections musculosquelettiques Et systémiques		Faiblesse musculaire ⁴ Myopathie stéroïde ⁴	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inefficacité du médicament Effet du médicament/ réponse thérapeutique diminuée Effet du médicament/ réponse thérapeutique augmentée douleur au site d'injection réaction au site d'injection	Cedème de la face	
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures	bloc neuromusculaire prolongé Complications au niveau des voies respiratoires dues à l'anesthésie Retard du rétablissement de l'anesthésie	Complications au niveau des voies respiratoires dues à l'anesthésie	

¹les fréquences des estimations issues des rapports de la surveillance post-marketing et des données de la littérature générale.

²les données de la surveillance post-marketing ne peuvent pas donner des chiffres précis sur l'incidence. Pour cette raison, la fréquence de rapportage est divisée en 2 et non 5 catégories.

³Dans le cadre d'une augmentation potentielle de la perméabilité ou d'une atteinte à l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

⁴après l'utilisation prolongée en USI.

Réaction anaphylactique

Bien que très rares des réactions anaphylactiques graves aux bloquants neuromusculaires, y compris Rocuroniumbromide, ont été rapportées. Les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sont : bronchospasme, changements cardiovasculaires (p.ex. hypotension, tachycardie, collapse circulatoire-choc), changements cutanés (p.ex. angio-œdème, urticaire). A cause de la sévérité possible de ces réactions on doit toujours tenir compte de leur survenue éventuelle et prendre les précautions nécessaires.

Réactions locales au site d'injection

Pendant l'induction d'urgence de l'anesthésie, on a rapporté une douleur lors de l'injection, en particulier lorsque le patient n'a pas encore totalement perdu connaissance et lorsqu'on utilise le propofol comme agent d'induction. Au cours des études cliniques, on a noté une douleur lors de l'injection chez 16 % des patients ayant subi une induction d'urgence de l'anesthésie avec le propofol et chez moins de 0,5 % des patients ayant subi une induction d'urgence de l'anesthésie avec le fentanyl et le thiopental.

Vu qu'on sait que les agents bloquants neuromusculaires sont capables d'induire une libération d'histamine, tant locale au site d'injection que systémique, il faut toujours tenir compte de la survenue éventuelle d'un prurit et d'une réaction érythémateuse au site d'injection et/ou de réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) généralisées (voie aussi 'réactions anaphylactoïdes'), lorsqu'on administre ces médicaments.

Au cours des études cliniques, on n'a observé qu'une légère augmentation des taux plasmatiques moyens d'histamine après l'administration rapide en bolus d'une dose de 0,3 à 0,9 mg.kg⁻¹ de bromure de rocuronium

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

Prolongement du bloc neuromusculaire

La réaction indésirable la plus fréquente des médicaments appartenant à la classe des agents bloquants non dépolarisants consiste en une extension de l'action pharmacologique de l'agent au-delà de la durée nécessaire. Ceci peut varier d'une faiblesse musculosquelettique à une paralysie musculosquelettique profonde et prolongée donnant lieu à une insuffisance respiratoire ou à des apnées.

Myopathie

La myopathie a été rapportée après l'utilisation de différents agents bloquants neuromusculaires dans l'USI en combinaison avec des corticoïdes (cf. Rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Une méta-analyse de 11 études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques (n=704) avec le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg) a révélé que la tachycardie a été identifiée comme étant un effet indésirable médicamenteux, survenant à une fréquence de 1,4 %.

La déclaration des effets indésirables soupçonnés

Déclaration des effets secondaires soupçonnés après autorisation du médicament est importante. Il assure une surveillance continue de la balance bénéfique / risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou, website : www.notifieruneffetindesirable.be, E-Mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage et de prolongement du blocage neuromusculaire, le patient doit être maintenu sous ventilation assistée et sédation. Il y a 2 options pour le décurarisation : (1) Chez les adultes sugammadex peut être utilisé pour l'inversion du blocus intense et profonde. La dose de sugammadex

dépend du degré du bloc neuromusculaire. (2) Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (par ex. néostigmine, édrophonium, pyridostigmine) ou sugammadex peut être utilisé une fois la reprise spontanée commence et doit être administré à des doses adéquates. Lorsque l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ne parvient pas à annuler les effets neuromusculaires du bromure de rocuronium, il faut poursuivre la ventilation artificielle jusqu'au rétablissement d'une respiration spontanée. L'administration répétée d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut s'avérer dangereuse.

Au cours d'études réalisées chez l'animal, aucune dépression sévère de la fonction cardiovasculaire, pouvant finalement donner lieu à un collapsus cardiaque, ne survenait tant qu'on administrait une dose cumulative de $750 \times DE_{90}$ (135 mg.kg^{-1} Rocuroniumbromide).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants, agents à action périphérique, autres composés d'ammonium quaternaire.

Code ATC : M03AC09.

Mécanisme d'action

Le bromure de rocuronium est un agent bloquant neuromusculaire non dépolarisant, d'action intermédiaire et rapide, présentant toutes les actions pharmacologiques caractéristiques de cette classe de médicaments (de type curare). Il agit en se liant de manière compétitive aux récepteurs cholinergiques nicotiniques de la plaque motrice. Cette action est contrecarrée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium et la pyridostigmine.

Effets pharmacodynamiques

La DE_{90} (dose nécessaire pour produire une réduction de 90 % de la réponse de contraction à la stimulation du nerf cubital, mesurée au niveau du pouce) pendant une anesthésie équilibrée est d'environ 0,3 mg par kg de poids corporel. La DE_{95} est plus faible chez les nourrissons que chez les adultes et les enfants (0,25, 0,35 et 0,40 mg/kg respectivement).

Pratique de routine

Dans les 60 secondes suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel ($2 \times DE_{90}$ sous anesthésie équilibrée), les conditions adéquates d'intubation peuvent être atteintes chez presque tous les patients. Chez 80 % de ces patients, ces conditions sont jugées comme étant excellentes. Endéans les 2 minutes, on obtient une paralysie musculaire générale adéquate pour tout type d'intervention.

Avec cette dose, la durée clinique (la durée jusqu'au rétablissement spontané à 25 % du niveau de contraction de contrôle) est de 30 à 40 minutes. La durée totale (durée jusqu'au rétablissement spontané à 90 % du niveau de contraction de contrôle) est de 50 minutes. Après l'administration d'un bolus de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, la durée moyenne de rétablissement spontané d'une réponse de contraction de 25 à 75 % (index de récupération) est de 14 minutes.

Avec des posologies plus faibles de 0,3 à 0,45 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel ($1 \text{ à } 1^{1/2} \times DE_{90}$), la survenue de l'effet est plus lente et la durée d'action est plus courte.

Après l'administration d'une dose de 0,45 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, on obtient des conditions d'intubation acceptables après 90 secondes. Avec des posologies élevées de 2 mg/kg, la durée clinique est de 110 minutes.

Intubation en séquence rapide

Pendant une induction d'urgence de l'anesthésie par propofol ou fentanyl/thiopental, on obtient des conditions d'intubation acceptables endéans les 60 secondes chez respectivement 93 % et 96 % des patients, après l'administration d'une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kg de poids

corporel. Parmi ces patients, 70 % ont atteint des conditions d'intubation jugées comme étant excellentes. Avec cette dose, la durée clinique approche 1 heure, une durée à laquelle le blocage neuromusculaire peut être annulé en toute sécurité. Après l'administration d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, on obtient des conditions adéquates d'intubation endéans les 60 secondes chez respectivement 81 % et 75 % des patients pendant une induction d'urgence de l'anesthésie par propofol ou fentanyl/thiopental.

Soins intensifs

L'utilisation de bromure de rocuronium en Unité de Soins Intensifs a été étudiée au cours de deux études ouvertes. On a traité un total de 95 patients adultes au moyen d'une dose initiale de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, puis par une perfusion continue de 0,2 à 0,5 mg/kg/h pendant la première heure de l'administration, dès que le niveau de contraction revient à 10 % ou jusqu'à la réapparition de 1 à 2 contractions à une stimulation train-de-quatre (TOF). On a titré les posologies de manière individuelle. Au cours des heures suivantes, on a réduit les doses sous surveillance régulière de la stimulation TOF.

On a évalué l'administration pendant une durée allant jusqu'à 7 jours.

On a obtenu un blocage neuromusculaire adéquat, mais on a observé une variabilité interindividuelle élevée concernant les vitesses de perfusion horaires et un prolongement du rétablissement après blocage neuromusculaire.

Le délai de rétablissement du rapport train-de-quatre à 0,7 n'est pas significativement associé à la durée totale de la perfusion de rocuronium. Après une perfusion continue de 20 heures ou plus, la durée médiane (intervalle) entre le retour de la valeur T_2 à la stimulation train-de-quatre et le rétablissement du rapport train-de-quatre à 0,7 variait entre 0,8 et 12,5 heures chez les patients sans insuffisance organique multiple et entre 1,2 et 25,5 heures chez les patients ayant une insuffisance organique multiple.

Patients gériatriques, patients souffrant d'une maladie hépatique et/ou du tractus biliaire et patients présentant une insuffisance rénale

La durée d'action est plus courte chez les enfants, par rapport aux adultes.

La durée d'action de doses d'entretien de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel peut s'avérer légèrement plus longue sous anesthésie par enflurane et isoflurane chez les patients gériatriques et chez les patients ayant une maladie hépatique ou rénale (environ 20 minutes), par rapport aux patients sous anesthésie intraveineuse n'ayant aucune insuffisance des fonctions organiques excrétrices (environ 13 minutes) (voir rubrique 4.2). On n'a observé aucun effet cumulatif (augmentation progressive de la durée d'action) en cas d'administration répétée des doses d'entretien recommandées.

Populations pédiatriques

À une dose d'intubation de 0,6 mg/kg, le délai d'action moyen est légèrement plus court chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants que chez les adultes. La comparaison des résultats obtenus au sein des groupes d'âge pédiatrique a révélé que le délai d'action moyen est légèrement plus long chez les nouveau-nés et les adolescents (1 min) que chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants (respectivement 0,4, 0,6 et 0,8 minute). La durée de la relaxation et le délai de récupération tendent à être plus courts chez les enfants par rapport aux nourrissons et aux adultes. La comparaison entre les groupes d'âge pédiatrique a révélé que le délai moyen de réapparition de T_3 était plus long chez les nouveau-nés et les nourrissons (respectivement 56,7 et 60,7 minutes) par rapport à celui des jeunes enfants, des enfants et des adolescents (respectivement 45,4, 37,6 et 42,9 minutes).

Délai d'action moyen (DS) et durée de l'effet clinique après l'administration d'une dose initiale d'intubation de 0,6 mg/kg de rocuronium pendant une anesthésie par sévoflurane/protoxyde d'azote (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) (patients pédiatriques) Groupe PP*

	Délai d'obtention du bloc maximal **	Délai de réapparition de T_3 ** (min)
--	--------------------------------------	---

	(min)	
Nouveau-nés (0-27 jours) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Nourrissons (28 jours-2 mois) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Jeunes enfants (3 mois-23 mois) n=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Enfants (2-11 ans) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Adolescents (12-17 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 de rocuronium

Chirurgie cardiovasculaire

Chez les patients subissant une chirurgie cardiovasculaire programmée, les modifications cardiovasculaires survenant le plus fréquemment pendant l'apparition du blocage maximal suite à l'administration d'une dose de 0,6 à 0,9 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, sont une augmentation légère et cliniquement non significative de la fréquence cardiaque (allant jusqu'à 9 %) et une élévation de la tension sanguine artérielle moyenne (allant jusqu'à 16 % à partir des valeurs de contrôle).

Inversion du relâchement musculaire

L'administration d'inhibiteurs de sugammadex ou l'acétylcholinestérase, tels que la néostigmine, la pyridostigmine ou l'édrophonium, contrecarre l'action du bromure de rocuronium. Le sugammadex peut être administré pour une inversion dite de routine (réapparition de T2 à 1- 2 comptes post-tétaniques) ou pour une inversion immédiate (3 minutes après l'administration du bromure de rocuronium). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent être administrés à la réapparition de T2 ou aux premiers signes de récupération clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration intraveineuse d'une dose unique en bolus de bromure de rocuronium, les concentrations plasmatiques évoluent dans le temps en trois phases exponentielles. Chez les adultes normaux, la demi-vie moyenne d'élimination (IC à 95 %) est de 73 (66-80) minutes, le volume (apparent) de distribution à l'état d'équilibre est de 203 (193-214) ml/kg et la clairance plasmatique est de 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Par rapport aux patients plus jeunes ayant une fonction rénale normale, la clairance plasmatique est légèrement réduite chez les patients gériatriques et chez les patients ayant une dysfonction rénale. Chez les patients ayant des maladies hépatiques, la demi-vie moyenne d'élimination est prolongée de 30 minutes et la clairance plasmatique moyenne est réduite de 1 ml/kg/min (voir également rubrique 4.2).

En cas d'administration pendant une durée de 20 heures ou plus sous forme d'une perfusion continue pour faciliter la ventilation mécanique, la demi-vie moyenne d'élimination et le volume (apparent) de distribution à l'état d'équilibre augmentent. Au cours d'études cliniques, on a observé une variabilité interindividuelle élevée, associée à la nature et au degré de l'insuffisance organique (multiple) et aux caractéristiques individuelles du patient. Chez les patients ayant une insuffisance organique multiple, on a observé une demi-vie moyenne d'élimination ($\pm$ écart-type) de 21,5 ($\pm$ 3,3) heures, un volume (apparent) de distribution à l'état d'équilibre de 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg et une clairance plasmatique de 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Le bromure de rocuronium s'élimine par voie urinaire et biliaire. L'excrétion urinaire avoisine 40 % endéans les 12 à 24 heures. Après l'injection d'une dose de bromure de rocuronium marqué par

radioactivité, l'élimination du marqueur radioactif est d'en moyenne 47 % dans l'urine et 43 % dans les selles, après 9 jours. On retrouve environ 50 % sous forme de bromure de rocuronium. On ne détecte aucun métabolite dans le plasma.

Patients pédiatriques

Les paramètres pharmacocinétiques du bromure de rocuronium ont été évalués chez des patients pédiatriques (n=146) âgés de 0 à 17 ans en utilisant une analyse de population de mise en commun des données pharmacocinétiques issues de deux études cliniques réalisées dans le cadre d'une anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien). On a constaté que tous les paramètres pharmacocinétiques étaient linéairement proportionnels au poids corporel, ce qui était illustré par une clairance similaire ($\text{L.h}^{-1}\text{kg}^{-1}$). Le volume de distribution (L.kg^{-1}) et la demi-vie d'élimination (h) diminuent avec l'âge (années). Les paramètres pharmacocinétiques des patients pédiatriques typiques pour chaque groupe d'âge sont résumés ci-dessous :

Estimation des paramètres PC du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques typiques pendant une anesthésie par sévoflurane et protoxyde d'azote (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien).

Paramètres PC	Intervalle d'âge				
	Nouveau-nés à terme (0-27 jours)	Nourrissons (28 jours à 2 mois)	Jeunes enfants (3-23 mois)	Enfants (2-11 ans)	Adolescents (12-17 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 _{1/2β} (heures)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le bromure de rocuronium.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Une incompatibilité physique a été documentée pour le bromure de rocuronium lorsqu'on l'ajoute à des solutions contenant les substances actives suivantes : amphotéricine, amoxicilline, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, énoximone, érythromycine, famotidine,

furosémide, succinate sodique d'hydrocortisone, insuline, intralipid, méthohexital, méthylprednisolone, succinate sodique de prednisolone, thiopental, triméthoprim et vancomycine.

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans.

Flacon ouvert : Il faut utiliser le produit immédiatement après l'ouverture du flacon.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du produit dilué a été démontrée pendant 72 heures à 30 °C.

Du point de vue microbiologique, il faut utiliser immédiatement le produit. Si ce n'est pas le cas, les durées et conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre incolore (type I) munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'un capuchon en aluminium. Contenu des flacons : 5 ml ou 10 ml.

Conditionnements :

Emballage de 5 et 10 flacons contenant chacun 5 ml.

Emballage de 5 et 10 flacons contenant chacun 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il faut jeter toute solution inutilisée.

Il faut inspecter visuellement la solution avant l'utilisation. Il ne faut utiliser que les solutions claires et pratiquement sans particules.

Rocuroniumbromide a présenté une compatibilité avec : solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), de glucose 50 mg/ml (5 %), de glucose 50 mg/ml (5%) dans chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) de Ringer Lactate et de l'eau stérile pour préparations injectables .

Si l'on administre Rocuroniumbromide au moyen de la même ligne de perfusion avec d'autres médicaments, il est important de rincer la ligne de perfusion de manière adéquate (par ex. au moyen d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)) entre l'administration de Rocuroniumbromide et l'administration de médicaments 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 produit médicale non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE 328562 (5ml)
BE 328571 (10ml)

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date de mise à jour du texte : 02/2026
Date d'approbation du texte : 04/2026