

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rocuronium bromide Aguetant 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 10 mg de bromure de rocuronium.

Chaque seringue préremplie 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

Solution limpide, incolore à jaunâtre-brun pâle.

pH 3,8 – 4,2

Osmolalité : 270 – 330 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rocuronium bromide Aguetant est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, comme adjuvant de l'anesthésie générale afin de faciliter l'intubation trachéale au cours d'une induction de routine et obtenir un relâchement musculaire général au cours des interventions chirurgicales.

Chez l'adulte, Rocuronium bromide Aguetant est également utilisé pour faciliter l'intubation trachéale pendant une induction en séquence rapide et comme adjuvant dans les unités de soins intensifs pour faciliter l'intubation trachéale et la ventilation mécanique pour une utilisation de courte durée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme les autres agents de blocage neuromusculaire, Rocuronium bromide Aguetant ne doit être administré que par un médecin expérimenté familiarisé avec l'action et l'utilisation de ces médicaments ou sous sa surveillance.

Comme les autres agents de blocage neuromusculaire, la posologie de Rocuronium bromide Aguetant doit être déterminée individuellement, en étant adaptée à chaque patient. La détermination de la posologie doit tenir compte de la méthode d'anesthésie utilisée, de la durée présumée de l'intervention chirurgicale, de la méthode de sédation employée et de la durée présumée de la ventilation mécanique, des interactions éventuelles avec d'autres médicaments administrés de manière concomitante et de l'état du patient.

L'utilisation d'une technique de surveillance neuromusculaire appropriée est recommandée pour l'évaluation du bloc neuromusculaire ainsi que pour la récupération de la fonction musculaire

Les anesthésiques inhalés potentialisent l'effet de blocage neuromusculaire de Rocuronium bromide Aguetant. Cette potentialisation ne devient cliniquement significative au cours de l'anesthésie que lorsque les anesthésiques inhalés ont atteint les concentrations tissulaires nécessaires à une interaction. Par conséquent, au cours des interventions chirurgicales supérieures à 1 heure sous anesthésie par inhalation, il convient de diminuer les doses d'entretien de Rocuronium bromide Aguetant et de réduire leur fréquence d'administration (voir rubrique 4.5).

Chez l'adulte, les recommandations posologiques suivantes sont fournies à titre indicatif pour l'intubation trachéale, pour obtenir un relâchement musculaire satisfaisant au cours d'interventions chirurgicales de courte à longue durée et pour une utilisation à court terme en soins intensifs.

Interventions chirurgicales

Intubation trachéale

- *Adultes*

La dose standard d'intubation pendant une induction de routine est de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium ; cette dose permet d'obtenir des conditions d'intubation adéquates en 60 secondes chez pratiquement tous les patients.

Pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction en séquence rapide de l'anesthésie, une dose de 1 mg/kg de bromure de rocuronium est recommandée. Cette dose permet également d'atteindre des conditions d'intubation adéquates en 60 secondes chez pratiquement tous les patients.

Si une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium est utilisée pour l'induction anesthésique en séquence rapide, il est recommandé d'intuber le patient seulement 90 secondes après l'administration.

- *Population pédiatrique*

Chez l'enfant (≥ 2 ans) de plus de 10 kg, la dose d'intubation recommandée au cours d'une anesthésie de routine est similaire à celle de l'adulte.

Rocuronium bromide Aguetant ne doit pas être administré aux enfants de moins de 2 ans car les subdivisions de la graduation de la seringue préremplie ne permettent pas une administration précise du produit chez ces populations (voir rubrique 6.6). Néanmoins, d'autres formulations de rocuronium sont disponibles.

L'expérience acquise avec le bromure de rocuronium au cours d'une induction en séquence rapide chez des patients pédiatriques est limitée. Le bromure de rocuronium n'est donc pas recommandé pour faciliter les conditions d'intubation trachéale au cours d'une induction en séquence rapide chez des patients pédiatriques.

- *Patients gériatriques et patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale*

La dose standard d'intubation chez des patients gériatriques et des patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale au cours d'une induction anesthésique de routine est de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. Chez les patients chez lesquels une durée d'action prolongée est attendue, une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium doit être envisagée pour l'induction anesthésique en séquence rapide. Si une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium est utilisée pour l'induction anesthésique en séquence rapide, il est recommandé d'intuber le patient uniquement 90 secondes après l'administration du bromure de rocuronium.

Grossesse et césarienne

Grossesse : Comme les sels de magnésium renforcent le bloc neuromusculaire, l'inversion du bloc neuromusculaire induit par des agents de blocage neuromusculaire peut être retardée ou insuffisante chez les patientes traitées par des sels de magnésium pour une toxémie gravidique. Chez ces patientes, la dose de bromure de rocuronium doit donc être réduite et adaptée à la réponse musculaire obtenue.

Césarienne : Des posologies de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium n'affectent pas le score Apgar, le tonus musculaire fœtal ou l'adaptation cardiorespiratoire. À partir des échantillons de sang de cordon ombilical, il a été démontré que seules des quantités limitées de bromure de rocuronium traversent le placenta, ce qui n'entraîne pas de réactions cliniques indésirables chez le nouveau-né (voir rubrique 6.6). Des posologies de 1,0 mg/kg ont été étudiées pendant une induction anesthésique en séquence rapide, mais pas chez des patientes subissant une césarienne.

Doses plus élevées

Si l'administration d'une dose plus élevée est justifiée : des patients ayant reçu des doses initiales allant jusqu'à 2 mg/kg de bromure de rocuronium n'ont présenté aucun effet cardiovasculaire indésirable. Le recours à une dose plus élevée raccourcit le délai d'action et augmente la durée d'action (voir rubrique 5.1).

Dose d'entretien

- *Adultes*

La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg/kg de bromure de rocuronium ; en cas d'anesthésie inhalatoire à long terme, la dose doit être réduite à 0,075 - 0,1 mg/kg de bromure de rocuronium. Il est préférable d'administrer ces doses d'entretien lorsque la hauteur de la réponse musculaire est revenue à 25 % de la valeur de contrôle ou lorsqu'apparaissent 2 ou 3 réponses à la stimulation par train-de-quatre (TOF).

- *Population pédiatrique*

Chez l'enfant (≥ 12 ans) de plus de 35 kg, la dose d'intubation recommandée au cours d'une anesthésie de routine et la dose d'entretien sont similaires à celles de l'adulte.

Une dose d'entretien ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans, car les subdivisions de la graduation de la seringue préremplie ne permettent pas une administration précise du produit chez cette population. Néanmoins, d'autres formulations de rocuronium sont disponibles pour l'administration de doses d'entretien chez cette population.

- *Patients gériatriques et patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale*

Indépendamment de la technique d'anesthésie utilisée, la dose d'entretien recommandée pour ces patients est de 0,075 à 0,1 mg/kg de bromure de rocuronium.

Patients en surcharge pondérale ou obèses

Chez le patient en surcharge pondérale ou obèse (défini comme ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 % du poids idéal), les doses doivent être réduites et calculées en se basant sur le poids idéal.

Utilisation de courte durée en soins intensifs

Intubation trachéale

Pour l'intubation trachéale, les doses recommandées sont les mêmes que celles pour les interventions chirurgicales.

Populations particulières

Rocuronium bromide Aguettant n'est pas recommandé pour faciliter la ventilation mécanique dans les populations pédiatrique et gériatrique, en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité d'une telle utilisation.

Mode d'administration

Rocuronium bromide Aguettant est administré par voie intraveineuse en bolus.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au rocuronium ou à l'ion bromure ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Étant donné que le bromure de rocuronium entraîne une paralysie des muscles respiratoires, une ventilation mécanique est obligatoire chez les patients recevant ce médicament jusqu'à ce qu'une respiration spontanée suffisante soit rétablie. Comme pour tous les myorelaxants, une évaluation

préalable doit être effectuée afin d'établir si des difficultés d'intubation peuvent être anticipées, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pour une induction anesthésique en séquence rapide.

En cas de difficultés d'intubation nécessitant cliniquement une inversion immédiate du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, l'utilisation du sugammadex doit être envisagée.

Curarisation résiduelle

Comme avec les autres agents de blocage neuromusculaire, une curarisation résiduelle a été rapportée avec le bromure de rocuronium. Afin de prévenir les complications liées à une curarisation résiduelle, il est recommandé de procéder à l'extubation uniquement lorsque le patient a suffisamment récupéré du bloc neuromusculaire. Les patients âgés (65 ans ou plus) peuvent présenter un risque accru de bloc neuromusculaire résiduel.

D'autres facteurs pouvant entraîner une curarisation résiduelle après l'extubation en phase post-opératoire (comme certaines interactions médicamenteuses ou l'état du patient) doivent aussi être pris en considération. Même s'ils ne sont pas utilisés en pratique courante, l'administration de sugammadex ou d'un autre antagoniste (un inhibiteur de l'acétylcholinestérase par exemple) doit être envisagée, en particulier dans les cas où la survenue d'une curarisation résiduelle est probable (voir rubriques 4.9 et 5.1).

Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire après l'administration d'agents de blocage neuromusculaire (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent systématiquement être prises pour traiter de telles réactions. Il convient de faire preuve d'une extrême prudence en particulier en cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux agents de blocage neuromusculaire, puisqu'il a été rapporté une hypersensibilité allergique croisée avec des agents de blocage neuromusculaire. Comme il est connu que les agents de blocage neuromusculaire peuvent provoquer une libération d'histamine, à la fois localement au niveau du site d'injection et au niveau systémique, l'apparition d'un prurit et d'un érythème au site d'injection et/ou des réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) systémiques doivent toujours être envisagées lors de l'administration de ces médicaments.

Dans des études cliniques, seule une légère augmentation des taux plasmatiques moyens d'histamine a été observée après l'injection rapide de bromure de rocuronium en bolus à des doses de 0,3 – 0,9 mg/kg.

Utilisation avec du suxaméthonium

En cas d'utilisation de suxaméthonium pour l'intubation, il est conseillé de ne pas administrer le bromure de rocuronium avant que le patient n'ait récupéré du bloc neuromusculaire induit par le suxaméthonium (voir rubrique 4.5).

Comme le bromure de rocuronium est toujours utilisé avec d'autres médicaments et qu'il existe un risque d'hyperthermie maligne pendant l'anesthésie, même en l'absence de facteurs déclenchants connus, les médecins doivent connaître les symptômes précoces, le diagnostic de confirmation et le traitement de l'hyperthermie maligne avant le début de l'anesthésie. Des études chez l'animal ont montré que le bromure de rocuronium n'est pas un facteur déclenchant d'hyperthermie maligne.

De rares cas d'hyperthermie maligne ont été observés avec le bromure de rocuronium au cours de la surveillance post-commercialisation. Cependant, le lien de causalité n'a pas été prouvé.

Les conditions suivantes peuvent modifier les caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du bromure de rocuronium :

Affection hépatique et/ou des voies biliaires et insuffisance rénale

Comme le bromure de rocuronium est éliminé par les urines et la bile, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou une insuffisance rénale cliniquement significatives. Chez ces patients, un allongement de la durée d'action a été observé à des doses de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium (voir rubrique 4.2).

Allongement du temps circulatoire

Lorsqu'il existe un allongement du temps circulatoire, comme en cas d'affections cardiovasculaires, d'âge avancé et d'œdèmes avec augmentation du volume de distribution, le délai d'action peut être augmenté. La durée d'action peut également être allongée en raison de la réduction de la clairance plasmatique.

Affections neuromusculaires

Comme les autres agents de blocage neuromusculaire, le bromure de rocuronium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints d'affections neuromusculaires (myasthénie grave), d'affections musculaires (myopathie) ou en présence de séquelles motrices (parésie, plégie) à distance d'un accident aigu (traumatisme médullaire, poliomyélite, immobilisation prolongée) car dans de tels cas, la réponse aux agents de blocage neuromusculaire peut être considérablement altérée. L'ampleur et la nature de cette altération peuvent varier de manière considérable. Chez les patients atteints d'une myasthénie grave, d'un syndrome myasthénique (Lambert-Eaton) ou d'une myopathie, de faibles doses de bromure de rocuronium peuvent avoir des effets marqués. Chez les patients présentant des séquelles motrices, il existe une diminution de la sensibilité au bromure de rocuronium (doses plus élevées). Dans ces situations, il convient d'ajuster la posologie de bromure de rocuronium en fonction de la réponse.

Hypothermie

Au cours d'interventions chirurgicales sous hypothermie, l'effet curarisant du bromure de rocuronium est plus intense et de plus longue durée.

Obésité

Comme avec les autres agents de blocage neuromusculaire, le bromure de rocuronium peut présenter un allongement de sa durée d'action et une augmentation du temps de récupération spontanée chez les patients obèses lorsque la dose est calculée sur le poids réel.

Chez le patient en surcharge pondérale ou chez le patient obèse (surpoids supérieur à 30 % ou plus par rapport au poids idéal), les doses doivent être réduites en se basant sur le poids théorique.

Brûlures

Les patients présentant des brûlures sont connus pour développer une résistance aux myorelaxants non dépolarisants. Il est donc recommandé d'ajuster la posologie en fonction de la réponse.

Conditions pouvant augmenter les effets du bromure de rocuronium

Hypokaliémie (par exemple après des vomissements sévères, des diarrhées ou un traitement diurétique), hypermagnésémie, hypocalcémie (après des transfusions massives), hypoprotéïnémie, déshydratation, acidose, hypercapnie, cachexie.

Des perturbations électrolytiques significatives, des modifications du pH sanguin ou une déshydratation doivent donc être corrigées dans la mesure du possible avant l'administration du bromure de rocuronium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue préremplie, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Il a été montré que les médicaments suivants modifient l'intensité et/ou la durée de l'action des curarisants non dépolarisants.

Augmentation de l'effet

- Les anesthésiques volatils halogénés potentialisent le bloc neuromusculaire induit par le bromure de rocuronium. Cet effet ne se manifeste qu'avec les doses d'entretien (voir rubrique 4.2). L'inversion du bloc neuromusculaire avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut également être inhibée.
- Après intubation avec utilisation de suxaméthonium (voir rubrique 4.4)

Autres médicaments :

- Antibiotiques : aminosides et antibiotiques polypeptidiques, lincosamides et antibiotiques acylamino-pénicilliniques
- Diurétiques, quinidine et son isomère la quinine, sels de magnésium, inhibiteurs calciques, sels de lithium, anesthésiques locaux (lidocaïne intraveineuse, bupivacaïne en épidurale) et administration aiguë de phénytoïne ou de β -bloquants.

- Une recurarisation a été rapportée après l'administration post-opératoire des substances suivantes : aminosides, lincosamides, antibiotiques polypeptidiques et acylamino-pénicillines, quinidine, quinine et sels de magnésium (voir rubrique 4.4).

Diminution de l'effet

- Administration chronique antérieure de corticoïdes, phénytoïne ou carbamazépine
- Inhibiteurs de protéase (gabexate, ulinastatine).
- Chlorure de calcium, chlorure de potassium

Effet variable

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

Effet du bromure de rocuronium sur d'autres médicaments

- L'administration de bromure de rocuronium en association avec la lidocaïne peut raccourcir le délai d'action 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 compte pour la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur les effets du bromure de rocuronium sur la fertilité.

Grossesse

Pour le bromure de rocuronium, il n'existe aucune donnée clinique disponible sur des grossesses exposées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement post-natal. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation du bromure de rocuronium chez la femme enceinte.

Césarienne

Chez les patientes accouchant par césarienne, le bromure de rocuronium peut être utilisé dans le cadre d'une technique d'induction en séquence rapide, si aucune difficulté d'intubation n'est à prévoir et si une dose suffisante d'agent anesthésique est administrée ou si l'intubation a été facilitée par du suxaméthonium. L'administration de bromure de rocuronium à des doses de 0,6 mg/kg s'est révélée sans danger chez les parturientes subissant une césarienne.

Le bromure de rocuronium n'a pas d'effet sur le score Apgar, le tonus musculaire du fœtus ou l'adaptation cardio-respiratoire. Des prélèvements de sang de cordon ombilical ont montré que seule une quantité limitée de bromure de rocuronium traverse la barrière placentaire, ce qui ne conduit pas à observer des effets indésirables cliniques chez le nouveau-né.

Remarque 1 : Des doses de 1,0 mg/kg ont été étudiées au cours d'une anesthésie par induction en séquence rapide, mais pas chez les patientes subissant une césarienne. Par conséquent, seule une dose de 0,6 mg/kg est recommandée chez ce groupe de patientes.

Remarque 2 :

L'inversion du bloc neuromusculaire induit par des agents de blocage neuromusculaire peut être inhibée ou insatisfaisante chez les patientes recevant des sels de magnésium pour traiter une toxémie gravidique, car les sels de magnésium augmentent le bloc neuromusculaire. Par conséquent, chez ces patientes, la dose de bromure de rocuronium doit être réduite et ajustée en fonction de la réponse musculaire.

Allaitement

On ne sait pas si le bromure de rocuronium est excrété dans le lait maternel. Des études réalisées chez l'animal ont montré des taux insignifiants de bromure de rocuronium dans le lait maternel.

Le bromure de rocuronium ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si le médecin estime que les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Après l'administration de bromure de rocuronium, il est recommandé de s'abstenir d'allaiter pendant cinq demi-vies d'élimination de rocuronium, c'est-à-dire pendant 6 heures environ.

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

Comme le bromure de rocuronium est utilisé en anesthésie générale, les mesures de précautions habituelles applicables après une anesthésie générale doivent être prises pour les patients ambulatoires.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes comprennent une douleur/réaction au site d'injection, des modifications des signes vitaux et un bloc neuromusculaire prolongé. Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation sont les « réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes » ainsi que les symptômes associés.

Voir également les explications après le tableau ci-dessous.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA ¹		
	Peu fréquent/rare ² (□1/100 à ≥1/10 000)	Très rare ² (□1/10 000)	Fréquence indéterminée ² (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde	
Affections du système nerveux		Paralysie flasque	
Affections oculaires			Mydriase ³ Pupilles fixes ³
Affections cardiaques	Tachycardie		Syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Hypotension	Choc et collapsus circulatoire Bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Angioœdème Urticaire Éruption cutanée Éruption érythémateuse	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inefficacité du médicament Diminution de l'effet du médicament/de la réponse thérapeutique Augmentation de l'effet du médicament/de la réponse thérapeutique Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection	Œdème facial	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Bloc neuromusculaire prolongé Allongement du délai de récupération après l'anesthésie	Complication respiratoire de l'anesthésie	

¹ Les fréquences ont été estimées en se basant sur les rapports de surveillance post-commercialisation et sur les données de la littérature générale.

² Les fréquences exactes ne peuvent pas être obtenues à partir des données de la surveillance post-commercialisation. Pour cette raison, la fréquence de notification a été divisée en 2 plutôt qu'en 5 catégories.

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

Effets de classe

Réactions anaphylactiques

Bien que très rares, des réactions anaphylactiques sévères aux agents de blocage neuromusculaire, dont le bromure de rocuronium, ont été rapportées. Ces réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes incluent des symptômes tels que bronchospasme, modifications cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, collapsus/choc circulatoire, par exemple) et manifestations cutanées (angioœdème, urticaire, par exemple). Dans certains cas, ces réactions ont été mortelles. En raison de leur sévérité potentielle, ces réactions doivent toujours être envisagées et impliquent de prendre les précautions adéquates (voir également rubrique 4.4).

Libération d'histamine et réactions histaminoïdes

Comme il est connu que les agents de blocage neuromusculaire peuvent provoquer une libération d'histamine, à la fois localement au niveau du site d'injection et au niveau systémique, l'apparition d'un prurit et d'un érythème au site d'injection et/ou des réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) systémiques doivent toujours être envisagées lors de l'administration de ces médicaments (voir également « Réactions anaphylactiques » ci-dessus).

Dans des études cliniques, seule une légère augmentation des taux plasmatiques moyens d'histamine a été observée après l'administration rapide de bromure de rocuronium en bolus à des doses de 0,3 – 0,9 mg/kg.

Bloc neuromusculaire prolongé

L'effet indésirable le plus fréquent des médicaments de la classe des agents de blocage neuromusculaire est la prolongation de l'effet pharmacologique au-delà de la durée nécessaire. Ceci peut aller d'une faiblesse des muscles squelettiques à une paralysie profonde et prolongée des muscles squelettiques entraînant une insuffisance respiratoire ou une apnée.

Réactions locales au site d'injection

Pendant l'induction en séquence rapide de l'anesthésie, une douleur à l'injection a été rapportée, surtout lorsque le patient n'avait pas encore complètement perdu conscience et en particulier lorsque le propofol était utilisé comme agent d'induction. Dans des études cliniques, une douleur à l'injection a été observée chez 16 % des patients anesthésiés par une induction en séquence rapide au moyen de propofol et chez moins de 0,5 % des patients anesthésiés par une induction en séquence rapide au moyen de fentanyl et de thiopental.

Population pédiatrique

Une méta-analyse portant sur 11 études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques (n = 704) avec le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg) a montré que la tachycardie était un effet indésirable apparaissant avec une fréquence de 1,4 %.

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.

En Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Au Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de surdosage et de bloc neuromusculaire prolongé, le patient doit être maintenu sous ventilation assistée et sédation. Dans cette situation, deux options sont possibles pour la décurarisation :

(1) Chez l'adulte, le sugammadex peut être utilisé pour inverser un bloc intense (total) et profond. La dose de sugammadex administrée dépend de l'intensité du bloc neuromusculaire.

(2) Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (par exemple néostigmine, édrophonium ou pyridostigmine) ou du sugammadex peut être utilisé dès le début de la récupération spontanée, et doit être administré à des doses adéquates. Cette administration est guidée par les données fournies par le monitoring instrumental de la curarisation avec notamment la présence de 4 réponses franches au niveau de l'adducteur du pouce après une stimulation en train de quatre.

Lorsque l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ne permet pas d'inverser les effets neuromusculaires du bromure de rocuronium, la ventilation doit être poursuivie jusqu'à ce que la respiration spontanée soit rétablie. L'administration répétée d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut être dangereuse.

Dans des études menées chez l'animal, une altération sévère de la fonction cardiovasculaire, conduisant finalement à une insuffisance cardiaque, n'est apparue qu'à une dose cumulée de 750 x DE₉₀ (135 mg/kg de bromure de rocuronium).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants, agents à action périphérique,
Autres composés d'ammonium quaternaire, Code ATC : M03A C09

Mécanisme d'action

Rocuronium bromide Aguetant (bromure de rocuronium) est un agent de blocage neuromusculaire non-dépolarisant à action rapide. Il possède toutes les propriétés pharmacologiques propres à cette classe thérapeutique (curares). Il agit de manière compétitive en bloquant les récepteurs cholinergiques nicotiques de la plaque motrice. Cette action est antagonisée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine.

Effets pharmacodynamiques

La DE₉₀ (dose nécessaire pour supprimer 90 % de la réponse musculaire, mesurée au niveau du pouce lors de la stimulation du nerf cubital) au cours d'une anesthésie intraveineuse est d'environ 0,3 mg/kg de bromure de rocuronium. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la DE₉₅ est plus faible que chez l'adulte et l'enfant (respectivement 0,25 ; 0,35 et 0,40 mg/kg).

La durée d'action clinique (c'est-à-dire la période comprise entre le moment de l'administration et l'apparition d'une récupération de 25 % de la hauteur de la réponse musculaire de contrôle) est de 30 à 40 minutes à une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. La durée d'action totale (temps nécessaire pour obtenir une récupération de 90 % de la hauteur de la réponse musculaire de contrôle) est de 50 minutes.

Après l'administration d'un bolus de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium, le délai moyen pour obtenir une récupération spontanée de 25 % à 75 % de la hauteur de la réponse musculaire de contrôle est de 14 minutes.

À de plus faibles doses de bromure de rocuronium comprises entre 0,3 et 0,45 mg/kg (1 – 1,5 x DE₉₀), le délai d'action est plus long et la durée d'action est plus courte. À une dose plus élevée (2 mg/kg), la durée d'action est de 110 minutes.

Intubation au cours d'une anesthésie de routine

L'injection intraveineuse d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium (2 x DE₉₀ sous anesthésie intraveineuse) permet d'obtenir des conditions d'intubation satisfaisantes en 60 secondes chez pratiquement tous les patients, avec des conditions d'intubation jugées excellentes dans 80 % des cas. Une paralysie musculaire générale appropriée pour réaliser tout type d'intervention est obtenue après 2 minutes. L'administration de 0,45 mg/kg de bromure de rocuronium permet d'obtenir des conditions d'intubation acceptables après 90 secondes.

Induction en séquence rapide

Au cours de l'induction en séquence rapide d'une 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/kg de bromure de rocuronium.

Dans ces groupes, les conditions d'intubation sont jugées excellentes dans 70 % des cas.

La durée d'action clinique avec cette dose est proche de 1 heure, après quoi le bloc neuromusculaire peut être inversé en toute sécurité.

Au cours de l'induction en séquence rapide d'une anesthésie sous propofol ou fentanyl/thiopental, des conditions d'intubation adéquates sont atteintes en 60 secondes respectivement chez 81 % et 75 % des patients après l'administration d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium.

Population pédiatrique

Le délai d'action moyen chez le nourrisson, le très jeune enfant et l'enfant après l'administration d'une dose d'intubation de 0,6 mg/kg est légèrement plus court que chez l'adulte. Une comparaison entre les différents groupes pédiatriques a montré que le délai d'action moyen chez le nouveau-né et l'adolescent (1 minute) est légèrement plus long que chez le nourrisson, le très jeune enfant et l'enfant (respectivement 0,4, 0,6 et 0,8 minutes).

La durée d'action et le temps de récupération sont généralement plus courts chez l'enfant que chez le nourrisson et l'adulte. Une comparaison entre les différents groupes pédiatriques a montré que le délai moyen de réapparition de T₃ était prolongé chez le nouveau-né et le nourrisson (respectivement 56,7 et 60,7 minutes) par rapport au très jeune enfant, à l'enfant et à l'adolescent (respectivement 45,4 ; 37,6 et 42,9 minutes).

Moyenne (écart-type) du délai d'action et de la durée d'action clinique après une dose d'intubation initiale* de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium au cours d'une anesthésie (en phase d'entretien) sous sévoflurane/protoxyde d'azote et isoflurane/protoxyde d'azote (patients pédiatriques)

	Délai pour obtenir un bloc maximal ** (min)	Délai de réapparition de T ₃ ** (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)
Très jeunes enfants (3 – 23 mois) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Enfants (2 – 11 ans) n = 34	0,84 (0,29)	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.

Patients gériatriques et patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale

La durée d'action de doses d'entretien de 0,15 mg/kg de bromure de rocuronium peut être un peu plus longue au cours d'une anesthésie sous enflurane et isoflurane chez les patients âgés et chez les patients présentant une affection hépatique ou rénale (environ 20 minutes) que chez les patients sans altération des fonctions des organes excréteurs sous anesthésie intraveineuse (environ 13 minutes) (voir rubrique 4.2). Aucun effet cumulé (augmentation progressive de la durée d'action) n'a été observé à des doses d'entretien répétées conformes aux recommandations.

Soins intensifs

Après une perfusion continue prolongée en soins intensifs, le temps de récupération du rapport TOF à 0,7 dépend de la profondeur du bloc neuromusculaire à la fin de la perfusion. Après une perfusion continue de 20 heures ou plus, la durée médiane (intervalle) entre le retour de T₂ à la stimulation en TOF et la récupération du rapport TOF à 0,7 est approximativement de 1,5 (1 – 5) heures chez les patients sans atteinte multiviscérale et de 4 (1 – 25) heures chez les patients avec atteinte multiviscérale.

Chirurgie cardiovasculaire

Chez les patients subissant une intervention cardiovasculaire, les modifications cardiovasculaires les plus fréquentes au début du bloc maximal après l'administration de 0,6 à 0,9 mg/kg de bromure de rocuronium, sont une légère augmentation, cliniquement non significative, de la fréquence cardiaque de 9 % au maximum et une élévation de la pression artérielle moyenne, de 16 % au maximum, par rapport aux valeurs de contrôle.

Antagonisation de l'effet myorelaxant

L'action du bromure de rocuronium peut être antagonisée soit par du sugammadex, soit par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (néostigmine, pyridostigmine ou édrophonium).

Le sugammadex peut être administré pour une inversion de routine (à 1 – 2 réponses au Compte Post-Tétanique [PTC] jusqu'à la réapparition du T₂) 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 du T₂ ou lors des premiers signes de récupération clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration intraveineuse d'un bolus unique de bromure de rocuronium, l'évolution de la concentration plasmatique dans le temps s'effectue en trois phases exponentielles. Chez l'adulte, la demi vie d'élimination moyenne (intervalle de confiance à 95 %) 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.

Le bromure de rocuronium est éliminé par voie biliaire et urinaire. Environ 40 % sont éliminés par les urines en 12 à 24 heures. Après l'administration d'une dose de bromure de rocuronium radiomarqué, l'excrétion de la substance radiomarquée se fait en moyenne à 47 % dans l'urine et à 43 % dans les selles après 9 jours. Environ 50 % de rocuronium sont retrouvés sous forme inchangée.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques (n = 146) âgés de 0 à 17 ans a été évaluée à l'aide d'une analyse des ensembles de données pharmacocinétiques regroupées provenant de deux études cliniques dans lesquelles l'anesthésie avait été induite sous sévoflurane et maintenue sous isoflurane/protoxyde d'azote. Tous les paramètres pharmacocinétiques se sont révélés linéairement proportionnels au poids corporel (clairance similaire [l/h/kg]). Le volume de distribution (l/kg) et la demi-vie d'élimination (heure) diminuent avec l'âge (ans). Les paramètres pharmacocinétiques des patients pédiatriques types dans chaque groupe d'âge sont résumés ci-dessous :

Paramètres pharmacocinétiques (PK) estimés (moyenne [écart-type]) du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques types au cours d'une anesthésie par sévoflurane/protoxyde d'azote (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien)

Paramètres PK	Âge des patients				
	Nouveau-nés à terme (0 – 27 jours)	Nourrissons (28 jours – 2 mois)	Très jeunes enfants (3 – 23 mois)	Enfants (2 – 11 ans)	Adolescents (12 – 17 ans)
Cl (l/kg/heure)	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} β (heure)	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'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale

Des études contrôlées ont montré une clairance plasmatique réduite chez les patients âgés et les patients présentant une insuffisance rénale, sans toutefois atteindre le niveau de significativité statistique dans la plupart des études. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination moyenne était plus longue de 30 minutes et la clairance plasmatique moyenne était réduite de 1 ml/kg/min (voir rubrique 4.2).

Soins intensifs

Après une perfusion continue pendant 20 heures ou plus pour faciliter la ventilation mécanique, la demi-vie d'élimination moyenne et le volume (apparent) de distribution moyen à l'état d'équilibre étaient augmentées. Des études cliniques ont mis en évidence une grande variabilité entre les patients, liée à la nature et à l'importance de la défaillance organique (un ou plusieurs organes) et à l'état du patient. Chez les patients présentant une défaillance multiviscérale, la demi-vie d'élimination moyenne (± écart-type) est de 21,5 (± 3,3) heures, le volume (apparent) de distribution à l'état d'équilibre de 1,5 (± 0,8) l/kg et la clairance plasmatique de 2,1 (± 0,8) ml/kg/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études pré-cliniques, des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont par conséquent peu d'incidence pour l'usage clinique du médicament.

Il n'existe pas de modèle animal approprié pour imiter la situation clinique extrêmement complexe des patients en unités de soins intensifs. Par conséquent, la sécurité de Rocuronium bromide Aguettant

lorsqu'il est utilisé pour faciliter la ventilation mécanique dans les unités de soins intensifs est principalement basée sur les résultats obtenus dans les études cliniques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté (E 262),
Chlorure de sodium,
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH) (E 260),
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Le bromure de rocuronium est physiquement incompatible avec des solutions contenant les médicaments suivants : amphotéricine, amoxicilline, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, énoximone, érythromycine, famotidine, furosémide, succinate sodique d'hydrocortisone, insuline, méthohexital, méthylprednisolone, succinate sodique de prednisolone, thiopental, triméthoprime et vancomycine.

Le bromure de rocuronium est également incompatible avec Intralipid.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Ce médicament peut être conservé à des températures ne dépassant pas 30 °C pendant une durée maximale de 12 semaines. Dans tous les cas, une fois retiré du stockage réfrigéré, le médicament doit être jeté après 12 semaines. Le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur après avoir été conservé à l'extérieur. La période de stockage ne doit pas dépasser la durée de conservation.

6.4 Précaution particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution injectable en seringue préremplie (polypropylène), sans aiguille, munie d'un bouchon de piston (chlorobutyl) et graduée (par graduations de 0,2 ml de 0 à 5 ml) à l'aide d'une étiquette transparente auto-adhésive. Un embout de fermeture (polypropylène) protège la pointe de la seringue. La seringue préremplie est conditionnée individuellement dans une plaquette transparente. Disponible en boîtes de 10 seringues préremplies.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions d'utilisation :

Veillez préparer la seringue avec précautions de la manière suivante :

La seringue préremplie est à utiliser chez un seul patient. Jetez la seringue après utilisation. Ne pas réutiliser.

Le contenu d'une plaquette non ouverte et non endommagée est stérile et la plaquette ne doit pas être ouverte avant que la seringue ne soit prête à être utilisée.

Le produit doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de détecter la présence de particules ou une coloration anormale. Seule une solution limpide et incolore à jaunâtre-brun pâle, dépourvue de particules ou de précipités doit être utilisée.

Le médicament ne doit pas être utilisé si le dispositif d'inviolabilité sur la seringue est rompu.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation.

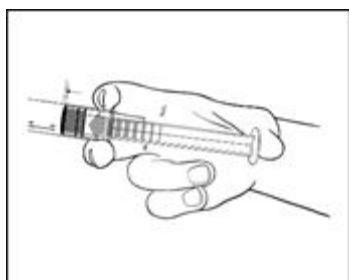
La surface externe de la seringue préremplie est stérile jusqu'à l'ouverture du blister. La plaquette ne doit pas être ouverte avant l'utilisation.

Lorsqu'il est manipulé en conditions d'asepsie, ce médicament, une fois retiré de la plaquette, peut être placé sur un champ stérile.

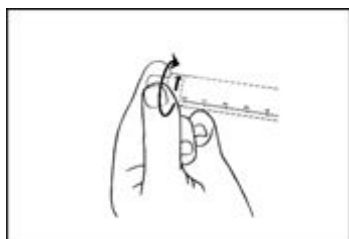
Le volume à administrer doit être calculé en fonction de la posologie appropriée.

La seringue préremplie ne convient pas à une administration précise du produit à des enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.2).

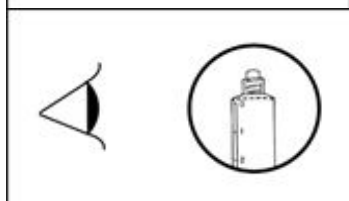
1) Retirez la seringue préremplie stérile du blister.



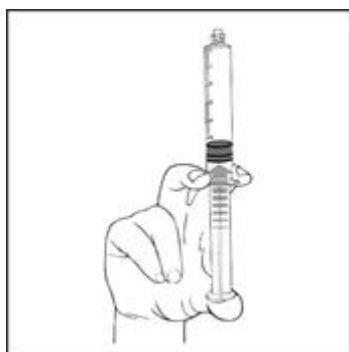
2) Poussez sur le piston pour libérer le bouchon. Le procédé de stérilisation peut avoir fait adhérer le bouchon au corps de la seringue.



3) Enlevez le capuchon en le dévissant de manière à rompre la bande d'inviolabilité. Ne pas toucher le raccord Luer exposé afin d'éviter toute contamination.



4) Vérifiez que la bande d'inviolabilité à la pointe de la seringue a été complètement retirée. Si ce n'est pas le cas, remettez le capuchon en place et dévissez à nouveau.



5) Chassez l'air en enfonçant doucement le piston.

6) Raccordez la seringue au dispositif d'abord vasculaire à l'aide d'un système luer/luer lock. Poussez lentement le piston pour injecter le volume requis. Administrez le produit selon la voie d'administration appropriée.

La seringue préremplie ne convient pas pour une utilisation avec un pousse-seringue. La seringue préremplie est un produit prêt à l'emploi ; elle ne convient pas à une dilution dans une poche de perfusion.

Toute seringue qui a été endommagée ou qui a été manipulée sans respecter les conditions d'asepsie ne doit pas être utilisée.

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

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

Laboratoire AGUETTANT
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE661650
LU2024040096
LU0959024

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

Date de première autorisation : 27/07/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2025
Date d'approbation : 11/2025