MENTIONS LEGALES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROCURONIUM KABI 10 mg/mL, solution injectable/pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque flacon de 2,5 mL contient 25 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide, incolore à jaune-brunâtre pâle

pH de la solution : 3,8 à 4,2.

Osmolalité : 270 - 310 mOsmol/kg.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

ROCURONIUM KABI est indiqué chez les adultes et les patients pédiatriques (du nouveau-né à l'adolescent de 0 à < 18 ans) comme adjuvant de l'anesthésie générale pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction de routine et assurer la relaxation musculaire au cours de l'acte chirurgical. Chez les adultes, ROCURONIUM KABI est également indiqué pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction à séquence rapide et comme adjuvant en unité de soins intensifs (USI) (par ex. pour faciliter l'intubation), dans le cadre d'un usage de courte durée.

Posologie et mode d'administration

Le bromure de rocuronium ne doit être administré que par du personnel expérimenté familiarisé avec l'utilisation de curarisants. Du matériel d'intubation trachéale et d'assistance respiratoire adéquat ainsi que du personnel compétent doivent être immédiatement disponibles

Comme avec les autres curarisants, la posologie du bromure de rocuronium doit être adaptée à chaque patient. La méthode d'anesthésie et la durée présumée de l'intervention, la méthode de sédation et la durée présumée de la ventilation mécanique, les interactions éventuelles avec d'autres médicaments administrés de façon concomitante et l'état général du patient doivent être pris en compte pour déterminer la dose. L'utilisation d'un monitorage instrumental approprié de la curarisation est recommandée lors du blocage neuromusculaire et de la phase de décurarisation.

Les anesthésiques volatils potentialisent l'action myorelaxante du bromure de rocuronium. Cette potentialisation ne devient cliniquement significative que pendant l'anesthésie quand les anesthésiques volatils ont atteint une certaine concentration tissulaire. En conséquence, en cas d'intervention sous anesthésiques volatils, il est conseillé d'ajuster les doses de bromure de rocuronium en diminuant les doses d'entretien, en espaçant les intervalles d'administration ou en diminuant la vitesse de perfusion (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Chez les patients adultes, les posologies suivantes sont proposées à titre indicatif pour l'intubation trachéale et la relaxation musculaire en chirurgie de courte à longue durée, ainsi que pour une utilisation en unité de soins intensifs.

Interventions chirurgicales

Intubation trachéale :

La dose standard d'intubation nécessaire à une induction de routine pour l'anesthésie est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, ce qui permet d'obtenir des conditions d'intubation adéquates dans les 60 secondes chez la plupart des patients. Une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel est recommandée pour faciliter les conditions d'intubation trachéale lors d'une anesthésie par induction à séquence rapide, ce qui permet également d'obtenir des conditions adéquates dans les 60 secondes chez la plupart des patients. Lorsqu'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel est utilisée pour une anesthésie par induction à séquence rapide, il est conseillé d'intuber le patient 90 secondes après l'administration du bromure de rocuronium.

Posologies élevées :

S'il s'avère nécessaire d'utiliser des doses plus importantes chez certains patients, les études cliniques n'indiquent pas que l'utilisation de doses initiales allant jusqu'à 2 mg/kg de bromure de rocuronium soit associée à une fréquence ou à une gravité accrue des effets cardiovasculaires. L'administration de ces doses élevées de bromure de rocuronium diminue le délai d'action et augmente la durée d'action (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Dose d'entretien :

La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel. Lors de l'utilisation au long cours d'anesthésiques volatils, la dose de bromure de rocuronium est ramenée à 0,075 - 0,1 mg par kg de poids corporel.

Il est préférable d'administrer ces doses d'entretien lorsqu'est observée une récupération de 25% de la hauteur du twitch de contrôle ou lorsqu'apparaissent 2 ou 3 réponses à la stimulation au train-de-quatre.

Perfusion continue :

Si le bromure de rocuronium est administré par perfusion continue, il est conseillé d'administrer une dose de charge de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel puis, lorsque le blocage neuromusculaire commence spontanément à régresser, de débuter l'administration par perfusion. Le débit de la perfusion doit être ajusté de façon à maintenir une réponse au twitch à 10 % par rapport au twitch de contrôle ou 1 ou 2 réponses à la stimulation au train de quatre.

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

Il est essentiel de surveiller en permanence le blocage neuromusculaire du fait de la variabilité des posologies d'un patient à un autre et selon la méthode d'anesthésie utilisée.

Dose chez les patientes enceintes:

Chez les patientes subissant une césarienne, il est recommandé de n'utiliser qu'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, car une dose de 1,0 mg/kg n'a pas été étudiée chez ce groupe de patients.

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

Pour plus d'informations, voir également la rubrique Fertilité, grossesse et allaitement.

Population pédiatrique :

Chez le nouveau-né (0‑27 jours), le nourrisson (28 jours à 2 mois), le bébé (3 à 23 mois), l'enfant (2‑11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans), la dose d'intubation recommandée au cours d'une anesthésie de routine et la dose d'entretien sont similaires à celles recommandées chez l'adulte.

Toutefois, la durée d'action d'une dose unique lors de l'intubation sera plus longue chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

En perfusion continue, les vitesses de perfusion sont les mêmes que chez l'adulte, sauf pour l'enfant (de 2 à 11 ans). Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, des vitesses de perfusion plus élevées peuvent être nécessaires.

Ainsi, chez l'enfant (de 2 à 11 ans), les même vitesses de perfusion initiales que chez l'adulte sont recommandées, mais elles doivent être ajustées pour maintenir une réponse au twitch à 10% du twitch de contrôle ou pour maintenir 1 à 2 réponses à la stimulation au train de quatre pendant l'acte.

L'expérience avec le bromure de rocuronium dans l'induction à séquence rapide est limitée dans la population pédiatrique. En conséquence, le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation trachéale au cours d'une induction à séquence rapide dans la population pédiatrique.

Dose chez les patients âgés et patients souffrant d'une affection hépatique et/ou biliaire et/ou une insuffisance rénale

La dose standard d'intubation chez les patients âgés et pour les patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale lors d'une anesthésie de routine est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel. Une dose de 0,6 mg/kg doit être envisagée pour une anesthésie par induction à séquence rapide chez les patients pour lesquels on s'attend à une durée d'action prolongée. Cependant, les conditions adéquates d'intubation peuvent ne pas être obtenues 90 secondes après administration du bromure de rocuronium. Indépendamment de la technique d'anesthésie utilisée, la dose d'entretien recommandée pour ces patients est de 0,075 à 0,1 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, et le débit de perfusion recommandé est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h (voir « Perfusion continue » et la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dose chez le patient en surcharge pondérale ou obèse :

Chez le patient en surcharge pondérale ou chez le patient obèse (définis comme ayant un poids corporel supérieur ou égal à 30 % du poids idéal), les doses doivent être réduites en tenant compte du poids idéal.

Procédures en soins intensifs

Intubation trachéale :

Pour l'intubation trachéale, les doses utilisées doivent être les mêmes que celles décrites ci-dessus pour les interventions chirurgicales.

Mode d'administration :

Le bromure de rocuronium doit être administré par voie intraveineuse (IV), en bolus ou en perfusion continue (pour plus d'informations, voir également la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).
Ce médicament est uniquement pour usage unique.

Contre-indications

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

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bromure de rocuronium entraînant une paralysie des muscles respiratoires, il est obligatoire d'avoir recours à une ventilation assistée chez les patients traités par ce médicament jusqu'à ce que la respiration spontanée adéquate soit rétablie. Comme avec tous les curarisants, il est important d'anticiper les difficultés d'intubation, en particulier lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une technique d'induction à séquence rapide.

Comme avec tous les curarisants, une curarisation résiduelle a été rapportée avec le bromure de rocuronium. Afin de prévenir les complications liées à la curarisation résiduelle, il est recommandé de procéder à l'extubation seulement après que le patient ait suffisamment récupéré du bloc neuromusculaire. Les patients âgés (65 ans ou plus) peuvent avoir un risque de curarisation résiduelle plus élevée. Les autres facteurs pouvant être à l'origine d'une curarisation résiduelle après l'extubation 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 clinique courante, l'utilisation

d'antidotes (comme sugammadex ou des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) doit être envisagée, en particulier dans les cas où la survenue d'une curarisation résiduelle est plus probable.

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

Des taux élevés de sensibilité croisée entre les curarisants ont été rapportés. Par conséquent, une hypersensibilité à d'autres agents curarisants devrait si possible être exclue avant d'administrer ROCURONIUM KABI. ROCURONIUM KABI ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue chez les patients sensibles. Une hypersensibilité à d'autres curarisants doit être recherchée chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sous anesthésie générale.

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.

Généralement, après utilisation de curarisants sur une longue durée en unité de soins intensifs, des paralysies prolongées et/ou une faiblesse des muscles ont été notées. Afin de prévenir une prolongation possible du bloc neuromusculaire et/ou un surdosage, il est fortement recommandé d'utiliser un monitorage de la curarisation tout au long de l'utilisation des curarisants. De plus, les patients doivent recevoir une analgésie adaptée et être sédatés. Enfin, la dose de curarisants doit être ajustée individuellement pour chaque patient par et sous le contrôle d'un praticien expérimenté familiarisé avec leur action et les techniques appropriées de monitorage du bloc neuromusculaire.

Etant donné que le bromure de rocuronium est toujours utilisé avec d'autres médicaments et en raison du risque d'hyperthermie maligne pendant l'anesthésie, même en l'absence de facteurs déclenchants connus, les cliniciens doivent être au courant des premiers symptômes, du diagnostic et du traitement de confirmation de l'hyperthermie maligne avant le début de l'anesthésie. Des études chez l'animal ont démontrées que le bromure de rocuronium n'est pas un facteur déclenchant de l'hyperthermie maligne. De rares cas d'hyperthermie maligne ont été observés avec le bromure de rocuronium au cours de la surveillance post-commercialisation; cependant, aucun lien de causalité n'a été mis en évidence.

Des myopathies ont été fréquemment rapportées après l'administration au long cours, dans les USI, de curares non dépolarisants associés à une corticothérapie. Par conséquent, chez les patients recevant à la fois des curarisants et des corticoïdes, la durée d'utilisation du curarisant doit être la plus limitée possible.

Le rocuronium ne doit être administré qu'après une guérison complète du blocage neuromusculaire causé par le suxaméthonium.

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

Atteinte hépatique et/ou des voies biliaires et insuffisance rénale

Le bromure de rocuronium est éliminé par voie urinaire et biliaire. Il doit donc être utilisé avec précaution chez les patients ayant une affection hépatique et/ou biliaire et/ou une insuffisance rénale cliniquement significative. Chez ces patients, une prolongation de la durée d'action a été observée avec des doses de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel.

Allongement du temps de circulation

Les états associés à un allongement du temps de circulation tels que les maladies cardiovasculaires, la sénescence et les œdèmes avec augmentation du volume de distribution, peuvent participer à une augmentation du délai d'action. La durée d'action peut également être prolongée du fait de la réduction de la clairance plasmatique.

Affections neuromusculaires

Comme tous les autres curarisants, le bromure de rocuronium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints d'affections neuromusculaires ou après une poliomyélite puisque la réponse aux curares peut être considérablement modifiée dans de tels cas. L'importance et le type d'action curarisante peuvent varier considérablement. Chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de syndrome myasthénique (Lambert-Eaton), de faibles doses de bromure de rocuronium peuvent avoir des effets marqués et 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 prolongé et plus intense.

Obésité

Comme avec tous les curarisants, un allongement des durées de curarisation et de décurarisation peut être observé lors de l'utilisation du bromure de rocuronium chez les patients obèses lorsque la dose est calculée sur le poids réel.

Brûlures

Les patients souffrant de brûlures développent généralement une résistance aux curares non-dépolarisants. Il est donc recommandé d'ajuster la dose en fonction de la réponse.

Conditions pouvant augmenter les effets du bromure de rocuronium

Hypokaliémie (p. ex., après des vomissements importants, des diarrhées ou un traitement diurétique), hypermagnésémie, hypocalcémie (après transfusions massives), hypoprotéinémie, déshydratation, acidose, hypercapnie et cachexie.

Des perturbations électrolytiques graves, des modifications du pH sanguin ou une déshydratation doivent donc être corrigées dans la mesure du possible.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon (2,5 mL, 5 mL, 10 mL), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les médicaments suivants peuvent influer sur l'importance et/ou la durée d'action des curares non dépolarisants :

Effet des autres médicaments sur le bromure de rocuronium

Augmentation de l'effet :

- les anesthésiques inhalés halogénés potentialisent le bloc neuromusculaire induit par le bromure de rocuronium. Cet effet ne se manifeste qu'avec les doses d'entretien (voir rubrique Posologie et mode d'administration). L'inversion du bloc neuromusculaire avec les inhibiteurs de la cholinestérase peut également être inhibée,
- après intubation avec le suxaméthonium (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- doses élevées de : thiopental, méthohexital, kétamine, fentanyl, gamma-hydroxybutyrate, étomidate et propofol,
- autres curarisants non dépolarisants,
- administration antérieure de suxaméthonium (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- L'utilisation concomitante prolongée de corticostéroïdes et de bromure de rocuronium en USI peut provoquer une prolongation du bloc neuromusculaire ou une myopathie (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables).

Autres médicaments :

- antibiotiques : aminosides, lincosamides (par ex., lincomycine et clindamycine), antibiotiques polypeptidiques, antibiotiques acylamino-pénicilliniques, tétracyclines, doses élevées de métronidazole,
- diurétiques, thiamine, IMAO, quinidine et son isomère la quinine, protamine, antagonistes adrénergiques, sels de magnésium, inhibiteurs calciques, sels de lithium, anesthésiques locaux (lidocaïne IV, bupivacaïne en épidurale) et doses de charge de phénytoïne ou de β-bloquants.

Une recurarisation a été observée après l'administration post-opératoire de : aminosides, lincosamides, antibiotiques polypeptidiques, antibiotiques acylamino- pénicillines, quinidine, quinine et sels de magnésium (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Diminution de l'effet :

- néostigmine, édrophonium, pyridostigmine, dérivés de l'aminopyridine,

- administration chronique préalable de corticoïdes, de phénytoïne ou de carbamazépine,
- noradrénaline, azathioprine (effet transitoire et limité seulement), théophylline, chlorure de calcium, chlorure de potassium.
- Inhibiteur de protéase (gabexate, ulinastatine).

Effets variables :

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

Effet du bromure de rocuronium sur les autres médicaments

L'association du bromure de rocuronium et de la lidocaïne peut réduire le délai d'action de la lidocaïne.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez les adultes ainsi que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour le bromure de rocuronium, aucune donnée clinique sur des grossesses exposées n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de bromure de rocuronium aux femmes enceintes.

Césarienne

Chez les patientes subissant une césarienne, le bromure de rocuronium peut être utilisé dans le cadre d'une technique d'induction à séquence rapide, lorsqu'aucune difficulté d'intubation n'est à prévoir et lorsqu'une dose suffisante d'agent anesthésique est administrée ou suite à une intubation facilitée par le suxaméthonium. Il a été démontré qu'à des doses de 0,6 mg/kg, le bromure de rocuronium peut être utilisé en toute sécurité lors d'une césarienne.

Le bromure de rocuronium n'affecte pas le score d'Apgar, le tonus musculaire du fœtus ou l'adaptation cardio-respiratoire. Il apparaît qu'à partir des prélèvements de sang de cordon ombilical, le transfert placentaire de bromure de rocuronium est limité et qu'il ne conduit pas à l'observation d'effets indésirables chez le nouveau-né.

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

Note 2 - L'inversion du bloc neuromusculaire induit par des agents curarisants peut être inhibée ou insatisfaisante chez les patientes recevant des sels de magnésium pour la toxémie gravidique étant donné que ces sels de magnésium augmentent le blocage neuromusculaire. Par conséquent, chez ces patientes, la dose de bromure de rocuronium doit être réduite et ajustée en fonction de la réponse au twitch.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de bromure de rocuronium dans le lait maternel. Les études sur les animaux ont montré des niveaux insignifiants de bromure de rocuronium dans le lait maternel. Le bromure de rocuronium ne doit être administré aux femmes qui allaitent, seulement si le médecin estime que les bénéfices sont supérieurs aux risques. Après l'administration d'une dose unique, il est recommandé de ne pas allaiter pendant cinq fois la demi-vie d'élimination du rocuronium, soit environ 6 heures.

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

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

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 les 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 en-dessous du tableau.

Système Classe-organe MedDRA	Termes privilégiés MedDRA[1]		
	Peu fréquent / rare[2] **(< 1/100 / >1/10,000)**	**Très rare[2]** **(< 1/10 000)**	**Indéterminée**
Affection du système immunitaire		Hypersensibilité Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde	
Affections du système nerveux		Paralysie flasque	
Affection cardiaque	Tachycardie		Syndrome de Kounis
Affection vasculaire	Hypotension	Choc et collapsus cardio-vasculaire Bouffée de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme	Apnée Insuffisance respiratoire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Œdème angioneurotique Urticaire Rash cutané Rash érythémateux Prurit Exanthème	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Faiblesse musculaire[3] Myopathie stéroïdienne[3]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inefficacité des médicaments Effet du médicament / réponse thérapeutique diminuée Effet du médicament / réponse thérapeutique augmentée Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection	Œdème de la face	

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Bloc neuromusculaire prolongé Récupération tardive après anesthésie	Complication respiratoire de l'anesthésie	

[1] Les fréquences sont estimées sur la base des rapports de la surveillance post-marketing et des données de la littérature générale.

[2] La fréquence exacte ne peut être obtenue des données de la surveillance post-marketing. Pour cette raison, la fréquence de notification est divisée en 2 et non 5 catégories.

[3] Après utilisation prolongée en unités de soins intensifs.

Réactions anaphylactiques

Bien que très rares, des réactions anaphylactiques graves ont été décrites pour l'ensemble des curarisants y compris le bromure de rocuronium. Ces réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sont : bronchospasme, modifications cardiovasculaires (par exemple, hypotension, tachycardie, collapsus/choc circulatoire) et manifestations cutanées (par ex., angiœdème, urticaire). Ces réactions ont été, dans certains cas, mortelles. A cause de leur sévérité potentielle, il est nécessaire de toujours prendre les précautions adéquates.

Réactions au site d'injection locale

Au cours de l'induction à séquence rapide de l'anesthésie, des douleurs au site d'injection ont été rapportées, surtout lorsque le patient n'avait pas encore complètement perdu conscience et en particulier lorsque le propofol est utilisé comme agent d'induction. Dans les essais cliniques, des douleurs à l'injection ont été observées chez 16 % des patients ayant subi une anesthésie par induction à séquence rapide avec du propofol et chez moins de 0,5 % des patients ayant subi une anesthésie par induction à séquence rapide avec du fentanyl et du thiopental.

Augmentation du taux d'histamine

Les curarisants étant connus pour induire une libération d'histamine, à la fois au niveau local au site d'injection et systémique, il est important de toujours faire attention à l'apparition d'un prurit et de réactions érythémateuses au site d'injection et/ou de réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) systémiques (voir au-dessus paragraphe « réactions anaphylactiques ») après l'administration de ces médicaments.

Dans les études cliniques, de légères élévations des taux plasmatiques moyens d'histamine ont été observées après l'injection rapide en bolus de bromure de rocuronium 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 curarisants non dépolarisants est la curarisation résiduelle. Ceci peut aller d'une faiblesse des muscles striés à un bloc neuromusculaire profond et prolongé aboutissant à une insuffisance respiratoire ou une apnée.

Myopathie

Des cas de myopathie ont été rapportés lors de l'utilisation de divers curarisants en unité de soins intensifs en association avec des corticoïdes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique

Une méta-analyse de 11 études cliniques chez la population pédiatrique (n = 704) avec du bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg) a identifié la tachycardie comme effet indésirable 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage

En cas de surdosage et de bloc neuromusculaire prolongé, le patient doit être maintenu sous ventilation assistée et être sédaté. Il y a deux options pour la décurarisation :

(1) Chez les adultes, sugammadex peut être utilisé pour l'inversion du bloc intense (profond) et grave. La dose de sugammadex à administrer dépend de l'intensité du bloc neuromusculaire.

(2) Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (par exemple néostigmine, édrophonium, pyridostigmine) ou du sugammadex peut être utilisé dès l'amorce de la décurarisation spontanée et doit être administré à des doses appropriées. Si l'administration d'un agent inhibiteur de l'acétylcholinestérase ne parvient pas à inverser l'effet neuromusculaire de 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.

Lors d'études chez l'animal, la dépression sévère de la fonction cardio-vasculaire, conduisant finalement au collapsus cardiaque ne s'est pas produite avant qu'une dose cumulative de 750 x DE_{90} (135 mg/kg de bromure de rocuronium) ne soit administrée.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants, Myorelaxants à action périphérique, autres ammoniums quaternaires- code ATC : M03AC09.

Mécanisme d'action

Le bromure de rocuronium est un curarisant non dépolarisant d'action rapide et de durée d'action intermédiaire, qui possède toutes les propriétés pharmacologiques propres à cette classe thérapeutique (curares). Il agit en se fixant, par un phénomène de compétition, sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques de la plaque motrice. Cette action est antagonisée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine.

Propriétés pharmacodynamiques

La DE_{90} (dose nécessaire pour supprimer 90 % de la réponse au twitch, mesurée au niveau du pouce lors de la stimulation du nerf cubital) au cours d'une anesthésie est d'environ 0,3 mg/kg. Chez le nourrisson, la DE_{95} est plus faible que chez l'adulte et l'enfant (respectivement 0,25 ; 0,35 et 0,40 mg/kg).

Pratique en routine

L'injection intraveineuse d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium (2 x DE_{90} sous anesthésie) permet d'obtenir des conditions d'intubation trachéale adéquates en 60 secondes chez pratiquement tous les patients ; ces conditions sont excellentes chez 80 % des patients. Une curarisation compatible avec n'importe quel type de chirurgie est obtenue en 2 minutes.

La durée d'action clinique (c'est-à-dire le temps nécessaire pour obtenir une récupération à hauteur de 25 % du twitch de contrôle) est de 30 à 40 minutes. La durée d'action totale (temps nécessaire pour une récupération à hauteur de 90 % du twitch de contrôle) est de 50 minutes. Après administration d'un bolus de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium, le délai moyen pour que la récupération spontanée passe de 25 à 75 % du twitch est de 14 minutes.

Avec des doses plus faibles de bromure de rocuronium, comprises entre 0,3 et 0,45 mg/kg (1 à 1,5 x DE_{90}), le bloc survient moins rapidement et sa durée est raccourcie. Après administration de 0,45 mg de bromure de rocuronium, des conditions d'intubation acceptables sont atteintes au bout de 90 secondes. Avec des doses élevées de 2 mg/kg, la durée d'action clinique est de 110 minutes.

Induction à séquence rapide

Au cours d'une anesthésie par induction à séquence rapide sous propofol ou fentanyl/thiopental, les conditions d'intubation adéquates sont atteintes dans les 60 secondes chez respectivement 93 % et 96 % des patients, après administration d'une dose de 1,0 mg/kg de bromure de rocuronium. Parmi ces patients, 70 % des cas ont été jugés excellents. La durée de l'effet clinique avec cette dose est proche de 1 heure, à partir de ce moment le blocage neuromusculaire peut être inversé en toute sécurité.

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

Soins intensifs

L'utilisation du rocuronium dans les unités de soins intensifs a été étudiée dans deux essais cliniques en ouvert. Un total de 95 patients adultes ont été traités avec une dose initiale de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,5 mg/kg/h pendant la première heure d'administration dès que la hauteur du twitch revient à 10 % ou lors de la réapparition de 1 à 2 réponses par stimulation au train de quatre (TOF). Les dosages ont été titrés individuellement. Dans les heures suivantes, les doses ont été diminuées sous surveillance régulière de la stimulation au TOF. L'administration pendant une période allant jusqu'à 7 jours a été étudiée.

Un blocage neuromusculaire adéquat a été obtenu, mais une forte variabilité des taux de perfusion par heure entre les patients et une récupération prolongée du blocage neuromusculaire ont été observées.

Le temps de récupération du ratio au train de quatre à 0,7 n'est pas significativement corrélé à la durée totale de perfusion au rocuronium. Après une perfusion continue pendant 20 heures ou plus, le temps médian (intervalle) entre le retour de T2 à la stimulation du train de quatre et le rétablissement du ratio au train de quatre à 0,7 varie entre 0,8 et 12,5 heures chez les patients sans défaillance multiple d'organe et entre 1,2 et 25,5 heures chez les patients souffrant de multiples défaillances d'organes.

Patients âgés et patients présentant une maladie des voies hépatiques et / ou biliaires et / ou une insuffisance rénale

La durée de l'effet des doses d'entretien de 0,15 mg/kg de bromure de rocuronium peut être un peu plus longue sous anesthésie à l'enflurane et à l'isoflurane chez les patients âgés et chez les patients atteints d'une maladie 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 Posologie et mode d'administration). Aucun effet cumulé (augmentation progressive de la durée d'action) avec des doses d'entretien répétées au niveau recommandé n'a été observé.

Population pédiatrique

Le délai d'action moyen chez les nourrissons, les bébés et les enfants après une dose d'intubation de 0,6 mg/kg est légèrement plus court que chez les adultes. La comparaison entre les différents groupes pédiatriques a montré que le délai d'action moyen chez les nouveau-nés et les adolescents (1 minute) est légèrement plus long que chez les nourrissons, les bébés et les enfants (respectivement 0,4; 0,6 et 0,8 minute). La durée d'action et le temps de récupération sont généralement plus courts chez les enfants que chez les nourrissons et les adultes. La comparaison entre les différents groupes pédiatriques a montré que le temps moyen de retour au T3 est prolongé chez les nouveau-nés et les nourrissons (56,7 et 60,7 minutes respectivement) par rapport aux bébés, enfants et adolescents (respectivement 45,4; 37,6 et 42,9 minutes).

Temps moyen (écart type) du délai d'apparition et de la durée de l'effet clinique après une dose d'intubation initiale de 0,6 mg/kg de rocuronium au cours d'une anesthésie (maintenance) (chez les patients pédiatriques) par sévoflurane/protoxyde d'azote et isoflurane/protoxyde d'azote, groupe PP*

	Temps de blocage maximal (min)**	**Temps de réapparition du 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) n=11
Bébé (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 administré en 5 secondes.
** Calculé à partir de la fin de l'administration de la dose d'intubation de rocuronium.

Chirurgie cardiovasculaire

Chez les patients devant subir une intervention cardiovasculaire, les modifications cardiovasculaires les plus couramment observées lors de l'installation du bloc maximal après administration de 0,6 à 0,9 mg/kg de bromure de rocuronium sont une légère accélération, cliniquement non significative, de la fréquence cardiaque atteignant au maximum 9% et une élévation, atteignant au maximum 16%, de la pression artérielle moyenne.

Inversion de la relaxation musculaire

L'administration de sugammadex ou d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, la pyridostigmine ou l'édrophonium peut inverser l'action du bromure de rocuronium.

Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse en bolus unique d'une dose de bromure de rocuronium, la concentration plasmatique se déroule en trois phases exponentielles. Chez les adultes sains, la demi-vie moyenne (intervalle de confiance à 95 %) d'élimination 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 de 3,7 (3,5-3,9) mL/kg/min.

La clairance plasmatique chez les patients âgés ou chez les patients avec un dysfonctionnement rénal était légèrement réduite en comparaison avec des patients jeunes avec une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une affection hépatique, 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 Posologie et mode d'administration).

Lorsqu'elle est administrée en perfusion continue pour faciliter la ventilation mécanique pendant une période de 20 heures ou plus, la demi-vie moyenne d'élimination et le volume moyen (apparent) de distribution à l'état stationnaire sont augmentés. Une forte variabilité entre les patients a été observée dans des études cliniques contrôlées, liées à la nature et à l'étendue de la défaillance (multiple) des organes et aux caractéristiques individuelles des patients. Chez les patients ayant une insuffisance d'organes multiples, une demi-vie moyenne (± écart-type) d'élimination de 21,5 (± 3,3) heures, un volume (apparent) de distribution à l'état stationnaire de 1,5 (± 0,8) L/kg et une clairance plasmatique de 2,1 (± 0,8) mL/kg/min ont été observés.

Le bromure de rocuronium est excrété dans la bile et les urines. Environ 40 % de l'excrétion urinaire se fait dans les 12 à 24 heures. Après injection d'une dose de bromure de rocuronium radiomarqué, l'excrétion est en moyenne à 47 % urinaire et 43 % dans les fèces après 9 jours. Environ 50 % est retrouvé sous forme inchangée. Aucun métabolite n'est détecté dans le plasma.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bromure de rocuronium chez les patients pédiatriques (n = 146) âgés de 0 à 17 ans a été évaluée en utilisant une analyse de la population des ensembles de données pharmacocinétiques regroupées provenant de deux essais cliniques sous sévoflurane (anesthésie d'induction) et l'isoflurane / protoxyde d'azote (anesthésie de maintenance). Tous les paramètres pharmacocinétiques ont été jugés linéairement proportionnels au poids corporel illustré par une clairance similaire (L/h/kg). Le volume de distribution (L/kg) et la demi-vie d'élimination (h) diminue avec l'âge (en années). Les paramètres pharmacocinétiques des populations pédiatriques typiques selon chaque groupe d'âge sont résumés ci-dessous:

Estimation des paramètres pharmacocinétiques (PK) du bromure de rocuronium dans la population pédiatrique sous sévoflurane et protoxyde d'azote (anesthésie d'induction) et isoflurane / protoxyde d'azote (anesthésie de maintenance).

Paramètres pharmacocinétiques	**Age des patients**				
	Nouveau-nés	**Nourrissons**	**Bébés**	**Enfants**	**Adolescents**

	(0-27 jours)	(28 jours - 2 mois)	(3 mois - 23 mois)	(2 - 11 ans)	(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)
t½β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de toxicité pour la reproduction et de génotoxicité.

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

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Eau pour préparations injectables, acide acétique glacial (pour ajustement du pH), chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté.

Incompatibilités

Une incompatibilité physique a été démontrée entre le bromure de rocuronium et les solutions renfermant les produits suivants : amphotéricine, amoxicilline, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, énoximone, érythromycine, famotidine, furosémide, succinate sodique d' hydrocortisone, insuline, intralipide, méthohexital, méthylprednisolone, succinate sodique de prednisolone, thiopental, triméthoprime et vancomycine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Flacon ouvert : le produit doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du flacon.

Après dilution :

Pour une solution de 5,0 mg/L et de 0,1 mg/mL (diluée avec du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose 50 mg/mL (5 %) en solution pour perfusion), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et avec une exposition à la lumière ambiante dans du verre, PE et PVC.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conservation en dehors du réfrégirateur

ROCURONIUM KABI peut également être conservé à l'extérieur du réfrigérateur à une température allant jusqu'à 30°C pendant un maximum de 12 semaines, après quoi il doit être jeté. Le produit ne doit pas être remis dans le réfrigérateur, une fois qu'il a été conservé à l'extérieur. La durée de stockage ne doit pas dépasser la date de péremption.

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

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre incolore (type I) fermé par un bouchon de caoutchouc en chlorobutyl et scellé par une capsule en aluminium.

Boîte de 10 flacons contenant chacun 5 mL.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les solutions non utilisées doivent être éliminées.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules des solutions claires et exemptes de particules doivent être utilisées.

Il a été démontré que ROCURONIUM KABI est compatible avec : chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) et glucose 50 mg/mL (5%) en solution pour perfusion.

Si le bromure de rocuronium est administré dans la même tubulure avec d'autres médicaments, il est important que cette tubulure soit suffisamment rincée (par ex., avec du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) solution pour perfusion) entre l'administration de bromure de rocuronium et des médicaments pour lesquels une incompatibilité avec le bromure de rocuronium a été démontrée ou pour lesquels la compatibilité avec le bromure de rocuronium n'a pas été établie.

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

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRESENIUS KABI FRANCE
5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 550 765 5 1 : 5 mL en flacon (verre), boîte de 10.

Liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou médecine d'urgence dans le cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de santé publique).

Agréé aux collectivités.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01 octobre 2020

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 octobre 2022