

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr INJECTION DE BROMURE DE ROCURONIUM (Injection de bromure de rocuronium)**

Bromure de rocuronium  
Solution injectable de 10 mg/mL

**Pr INJECTION DE BROMURE DE ROCURONIUM SDZ**  
Bromure de rocuronium  
Solution injectable de 10 mg/mL

Stérile

Bloqueur neuromusculaire squelettique non dépolarisant

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de révision : avril 1, 2015

N° de contrôle de la présentation : 183292

## Table des matières

<b>PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET CONSERVATION	28
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	34
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b>	<b>37</b>

<sup>Pr</sup>Injection de bromure de rocuronium  
Bromure de rocuronium  
Solution injectable de 10 mg/mL

<sup>Pr</sup>Injection de bromure de rocuronium SDZ  
Bromure de rocuronium  
Solution injectable de 10 mg/mL

Stérile

## PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution injectable / 10 mg/mL	acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, azote. Peut contenir de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide acétique glacial pour ajuster le pH à environ 4,0.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ (injection de bromure de rocuronium) sont indiqués comme traitement d'appoint lors d'une anesthésie générale, dans le but de faciliter l'intubation endotrachéale normale ou l'intubation endotrachéale à séquence rapide (commencée 60 à 90 secondes après l'administration), afin de procurer un relâchement des muscles squelettiques pendant une intervention chirurgicale ou une ventilation mécanique.

Le bromure de rocuronium est un bloqueur neuromusculaire non dépolarisant doté d'un début d'action rapide à intermédiaire et d'une durée d'action intermédiaire, selon la dose.

#### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

Des doses d'entretien et des débits de perfusion plus faibles sont recommandés, car la durée du bloc neuromusculaire est généralement plus longue chez les personnes âgées. Pour obtenir de plus amples détails, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées.

#### **Enfants (≤ 18 ans) :**

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont indiqués comme médication adjuvante courante pour l'anesthésie chez les enfants, y compris les nouveau-nés à terme et les nourrissons. La prudence est de mise en ce qui a trait à la posologie pour l'intubation et le maintien du bloc neuromusculaire chez les nouveau-nés et les nourrissons en

raison de l'insuffisance des données contrôlées dont on dispose quant à l'innocuité et à l'efficacité du produit. Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne sont pas recommandés pour faciliter l'intubation pendant l'induction anesthésique à séquence rapide chez les enfants. Pour obtenir de plus amples détails, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants.

## CONTRE-INDICATIONS

Patients ayant une hypersensibilité connue au médicament ou à tout ingrédient qui le compose ou encore à toute composante du contenant. Pour connaître une liste complète de ces ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions graves

Le bromure de rocuronium ne doit être administré qu'en dosages soigneusement calculés, par des cliniciens d'expérience ou sous leur surveillance. Ces cliniciens doivent bien en connaître les effets et les complications que peut entraîner son utilisation. Le médicament ne doit être administré que si le personnel et les appareils de réanimation et de maintien des fonctions vitales (intubation trachéale, respiration artificielle, oxygénothérapie) ainsi qu'un antagoniste du bromure de rocuronium sont disponibles dans l'immédiat. Il est recommandé d'utiliser un dispositif de mesure de la transmission neuromusculaire adéquat pour mesurer la fonction neuromusculaire pendant l'administration du bromure de rocuronium afin de surveiller les effets du médicament, de déterminer le besoin de doses supplémentaires et de confirmer la récupération du bloc neuromusculaire.

Le bromure de rocuronium n'a aucun effet connu sur l'état de conscience, le seuil de la douleur, le raisonnement ou la mémoire. Afin de ne pas causer de détresse au patient, le bloc neuromusculaire ne doit pas être induit avant que le patient soit inconscient.

### Généralités

**Bloc neuromusculaire :** Comme du bromure de rocuronium cause la paralysie des muscles respiratoires, la ventilation assistée est obligatoire chez les patients qui reçoivent ce médicament jusqu'à ce qu'une respiration spontanée adéquate soit restaurée. Comme c'est le cas de tous les bloqueurs neuromusculaires, il est important d'anticiper les difficultés liées à l'intubation, particulièrement lorsqu'une technique d'intubation à séquence rapide est employée.

**Bloc neuromusculaire résiduel :** Comme c'est le cas des autres bloqueurs neuromusculaires, des cas de bloc neuromusculaire résiduel ont été signalés avec le bromure de rocuronium afin de prévenir les complications liées au bloc neuromusculaire résiduel, il est recommandé de ne procéder à l'extubation que lorsque le patient a récupéré suffisamment du bloc neuromusculaire. Les patients âgés (65 ans et plus) peuvent être exposés à un risque accru de bloc neuromusculaire résiduel. D'autres facteurs pouvant entraîner un bloc neuromusculaire résiduel après l'extubation

en phase postopératoire (tels que les interactions médicamenteuses ou l'état du patient) doivent aussi être pris en compte. Il faut envisager d'utiliser un antagoniste du bloc, surtout dans les cas où un bloc neuromusculaire résiduel risque de survenir.

**Hypothermie** : L'hypothermie réduit les besoins de recourir à un bloqueur neuromusculaire.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune donnée n'est disponible chez l'humain. Pour connaître les données tirées des études sur les animaux, voir la section TOXICOLOGIE.

### **Cardiovasculaire**

**Surveillance par électrocardiogramme (ECG)** : L'analyse globale des données électrocardiographiques obtenues dans le cadre de deux études cliniques pharmacologiques menées chez des enfants indique que l'usage concomitant du rocuronium et d'anesthésiques généraux pourrait entraîner une prolongation de l'intervalle QTc. Dans certains cas, la prolongation peut être significative sur le plan clinique. Une surveillance régulière par ECG est recommandée, particulièrement chez les enfants. Les précautions courantes associées au traitement de l'arythmie devraient être envisagées.

**Retard du début d'action** : Les états associés à une période de circulation sanguine prolongée, tels que les maladies cardiovasculaires, la vieillesse et les œdèmes, entraînant une augmentation du volume de distribution peuvent contribuer à un retard du début d'action. La durée d'action peut aussi être prolongée en raison d'une réduction de la clairance plasmatique.

**Résistance vasculaire pulmonaire** : Comme du bromure de rocuronium peut entraîner une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire, il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire ou de cardiopathie valvulaire.

### **Système endocrinien et métabolisme**

**Obésité** : Comme les autres bloqueurs neuromusculaires, le bromure de rocuronium peut avoir une durée d'action prolongée et entraîner une récupération spontanée prolongée chez les patients obèses lorsque les doses administrées sont calculées selon le poids corporel réel. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### **Atteinte hépatique/biliaire**

Comme le rocuronium est excrété dans l'urine et la bile, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Dans ces groupes de patients, une prolongation de la durée d'action a été signalée à des doses de 0,6 mg/kg du bromure de rocuronium. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### **Unité de soins intensifs**

**Lorsque l'utilisation du bromure de rocuronium, ou de tout autre bloqueur neuromusculaire est envisagée à l'unité de soins intensifs, il est recommandé d'utiliser un neurostimulateur périphérique de façon continue pour surveiller la transmission**

**neuromusculaire pendant l'administration et la récupération. De plus, l'analgésie et la sédation des patients devraient être adéquates. Il ne faut pas administrer de doses supplémentaires du bromure de rocuronium ni de tout autre bloqueur neuromusculaire avant d'obtenir une première secousse musculaire bien définie. Si aucune réponse n'est obtenue, la perfusion doit être interrompue jusqu'à l'obtention d'une réponse.**

### **Utilisation à long terme à l'unité de soins intensifs**

**Afin de réduire la possibilité de bloc neuromusculaire prolongé et d'autres complications qui peuvent survenir à la suite de l'utilisation à long terme du bromure de rocuronium ou de tout autre relaxant neuromusculaire à l'unité de soins intensifs, ces médicaments doivent être administrés à des doses ajustées avec soin par des cliniciens d'expérience habitués à leurs effets ou sous la supervision de ces cliniciens et selon des techniques de surveillance musculaire appropriées par neurostimulation périphérique.**

Dans de rares cas, une utilisation prolongée de bloqueurs neuromusculaires, pour faciliter la ventilation mécanique dans le cadre de soins intensifs, a été associée à un état de paralysie prolongée et/ou une faiblesse des muscles squelettiques qui ne sont remarqués pour la première fois que lorsqu'on tente de sevrer les patients du ventilateur. Chez ces patients, les effets du bloqueur neuromusculaire peuvent être amplifiés par d'autres médicaments (p. ex. des antibiotiques à large spectre, des opiacés et/ou des corticostéroïdes) ou par des états, comme le déséquilibre acidobasique ou électrolytique, des épisodes hypoxiques de durée variée ou un affaiblissement extrême. De plus, les patients immobilisés pendant de longues périodes de temps présentent souvent des symptômes signalant une atrophie musculaire par inactivité.

Cliniquement, le rétablissement peut aller du retour des mouvements et de la force dans tous les muscles à un rétablissement partiel des mouvements, commençant par les muscles faciaux et les petits muscles des extrémités, suivis ensuite par les autres muscles. Dans de rares cas, le rétablissement peut exiger une longue période de temps et même une réadaptation. Pour cette raison, lorsqu'une ventilation assistée prolongée est nécessaire, il faut tenir compte du ratio avantages/risque d'un blocage neuromusculaire. Le syndrome de polyneuropathie avec maladie grave, associée à une septicémie et à une défaillance de plusieurs organes, peut être lié à une paralysie prolongée des muscles squelettiques, mais il peut aussi se produire en l'absence de relaxants musculaires. Ainsi donc, on ne connaît pas encore avec certitude le rôle des relaxants musculaires dans l'étiologie d'une paralysie prolongée dans le cadre d'une unité de soins intensifs.

**Myopathie :** Des cas de myopathie ont été signalés après l'administration à long terme d'autres bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants, seuls ou en concomitance avec des corticostéroïdes à l'unité de soins intensifs. Il faut donc limiter autant que possible la durée d'utilisation du bloqueur neuromusculaire chez les patients qui reçoivent ce médicament en concomitance avec un corticostéroïde.

### **Troubles neurologiques**

**Maladies neuromusculaires :** Chez les patients atteints de myasthénie grave ou du syndrome myasthénique (Eaton-Lambert), de faibles doses de bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants peuvent avoir des effets importants. Pour ces patients, un stimulateur de nerfs périphériques et une petite dose d'essai peuvent être particulièrement utiles pour surveiller la

réponse à l'administration des relaxants musculaires. Chez les patients dont l'état suggère une possibilité de bloc neuromusculaire prolongé (p. ex. affections neuromusculaires, carcinomatose, cachexie grave ou affaiblissement), un stimulateur des nerfs périphériques et une petite dose d'essai peuvent être particulièrement utiles pour estimer et surveiller les doses nécessaires.

### **Troubles péri-opératoires**

**Potentialisation du bloc neuromusculaire :** Hypokaliémie (p. ex., après des vomissements ou une diarrhée graves ou un traitement aux diurétiques), hypermagnésémie, hypocalcémie (après des transfusions massives), hypoprotéïnémie, déshydratation, acidose, hypercapnie, cachexie et affaiblissement.

Les perturbations graves de l'équilibre électrolytique, les altérations du pH sanguin ou la déshydratation doivent donc être corrigés lorsque c'est possible.

### **Induction anesthésique à séquence rapide**

L'intubation endotrachéale pendant l'induction à séquence rapide n'a pas été étudiée de façon adéquate moins de 60 secondes après l'administration du bromure de rocuronium.

On dispose d'une expérience limitée sur le bromure de rocuronium dans l'induction à séquence rapide chez les enfants. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser le bromure de rocuronium pour faciliter les conditions de l'intubation trachéale pendant l'induction à séquence rapide chez les enfants.

L'expérience clinique indique que le bromure de rocuronium ne convient souvent pas pour faciliter l'intubation endotrachéale pendant l'induction à séquence rapide chez les patientes subissant une césarienne. Il n'est donc pas recommandé pour l'induction à séquence rapide chez les patientes en obstétrique. Voir Populations particulières.

### **Troubles rénaux**

Comme le rocuronium est excrété dans l'urine et la bile, il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Chez ces groupes de patients, on a signalé un effet prolongé du médicament à des doses de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium.

### **Sensibilité/Résistance**

**Anaphylaxie :** Des réactions anaphylactiques peuvent survenir à la suite de l'administration de bloqueurs neuromusculaires. Ces réactions ont, dans certains cas (incluant des cas avec l'injection de bromure de rocuronium) mis la vie des patients en danger. Il faut toujours prendre des précautions pour traiter de telles réactions, par exemple en s'assurant de l'accessibilité immédiate des traitements d'urgence appropriés. Des précautions spéciales doivent être prises tout particulièrement dans le cas de réactions anaphylactiques antérieures aux bloqueurs neuromusculaires, car des cas de réaction allergique croisée aux bloqueurs neuromusculaires ont été signalés.

**Brûlures :** Les patients présentant des brûlures sont réputés présenter une résistance aux bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants. Il est recommandé d'ajuster la dose selon la

réponse.

**Hyperthermie maligne :** Étant donné que le bromure de rocuronium est toujours administré avec d'autres agents et qu'une hyperthermie maligne pourrait survenir durant l'anesthésie, et ce, même en l'absence d'agents déclencheurs connus, les cliniciens doivent être en mesure de déceler tout signe précoce de la maladie, de poser un diagnostic de confirmation et de traiter les patients présentant une hyperthermie maligne avant l'administration de tout anesthésiant. Des cas d'hyperthermie maligne d'apparition tardive ont également été rapportés avec l'utilisation du rocuronium. Bromure de rocuronium n'a pas fait l'objet d'études chez les patients vulnérables (voir TOXICOLOGIE).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune donnée clinique n'est disponible sur des cas de grossesse avec exposition au bromure de rocuronium. Les études sur les animaux n'indiquent aucun effet nuisible, direct ou indirect, sur la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. Le bromure de rocuronium, ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits attendus surpassent les risques possibles pour le fœtus.

**Usage en obstétrique (césarienne) :** Les conditions d'intubation étaient médiocres ou inadéquates chez 5 des 13 femmes ayant reçu 3 ou 4 mg/kg de thiopental, lorsque l'intubation a été tentée 60 secondes après l'administration de 0,6 mg/kg (600 mcg/kg) de bromure de rocuronium. Par conséquent, Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne sont pas recommandés pour l'induction à séquence rapide chez les patientes subissant une césarienne. Lors d'une césarienne au cours de laquelle un bloqueur neuromusculaire a été administré, il faut toujours prévoir la possibilité d'une dépression respiratoire du nouveau-né.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas encore si le bromure de rocuronium est excrété dans le lait maternel humain. Des études sur les animaux ont montré des taux non significatifs de bromure de rocuronium dans le lait maternel. Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne doivent pas être administrés aux femmes qui allaitent que si le médecin traitant juge que les bienfaits du médicament surpassent les risques.

**Personnes âgées :** Il est recommandé d'administrer des débits de perfusion et des doses d'entretien plus faibles chez les personnes âgées. Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne doivent pas être Injection de bromure de rocuronium recommandés pour faciliter la ventilation assistée des patients âgés à l'unité de soins intensifs en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Bloc neuromusculaire résiduel, Système cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées.

**Enfants :** La prudence est de mise en ce qui a trait à la posologie pour l'intubation et le maintien du bloc neuromusculaire chez les nouveau-nés et les nourrissons en raison de l'insuffisance des données contrôlées dont on dispose quant à l'innocuité et à l'efficacité du produit. Le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation endotrachéale pendant l'induction à séquence rapide chez les enfants. Le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter

la ventilation assistée chez les enfants en soins intensifs en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants.

L'analyse globale des données électrocardiographiques obtenues dans le cadre de deux études cliniques pharmacologiques menées chez des enfants indique que l'usage concomitant du bromure de rocuronium et d'anesthésiques généraux pourrait contribuer à prolonger l'intervalle QTc. Ces données suggèrent également que le bromure de rocuronium peut entraîner une accélération du rythme cardiaque. Cependant, il n'a pas été possible d'isoler de manière concluante l'effet du bromure de rocuronium de celui de l'anesthésie et d'autres facteurs. De plus, aucune corrélation entre les taux plasmatiques du bromure de rocuronium et la prolongation de l'intervalle QTc n'a été observée. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Surveillance par électrocardiogramme et la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Bien que très rares, des réactions anaphylactiques graves aux bloqueurs neuromusculaires, incluant le bromure de rocuronium, ont été signalées. Les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sont les suivantes : bronchospasme, changements d'ordre cardiovasculaire (p. ex., hypotension, tachycardie, collapsus cardiovasculaire-choc) et changements d'ordre cutané (p. ex., œdème angioneurotique, urticaire). Ces réactions ont, dans certains cas, été mortelles. En raison de la gravité possible de ces réactions, il faut toujours envisager leur apparition et prendre les précautions nécessaires.

Comme les bloqueurs neuromusculaires sont connus pour pouvoir induire la libération d'histamine à la fois localement, au point d'injection, et de façon multi-systémique, l'occurrence possible de démangeaisons et de réactions érythémateuses au point d'injection et(ou) de réactions histaminoïdes (anaphylactoïdes) généralisées (voir aussi le passage sur les réactions anaphylactiques ci-dessus) doit toujours être envisagée lorsqu'on administre ces médicaments.

Dans le cadre d'études cliniques, seule une légère augmentation des taux moyens d'histamine plasmatique a été signalée à la suite de l'administration rapide d'un bolus de 0,3 à 0,9 mg/kg de bromure de rocuronium.

### **Bloc neuromusculaire prolongé**

L'effet indésirable le plus fréquent de la classe des bloqueurs non dépolarisants est une prolongation de l'action pharmacologique du médicament au-delà de la période nécessaire. Cet effet peut varier d'une faiblesse musculosquelettique à une paralysie musculosquelettique profonde et prolongée entraînant une insuffisance respiratoire ou une apnée.

### **Myopathie**

Une myopathie a été signalée à la suite de l'utilisation de divers bloqueurs neuromusculaires à l'unité de soins intensifs en concomitance avec des corticostéroïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Utilisation à long terme à l'unité de soins intensifs).

### **Réactions au point d'injection**

Pendant l'induction de l'anesthésie à séquence rapide, une douleur a été signalée au moment de l'injection, surtout lorsque le patient n'avait pas encore tout à fait perdu conscience et, en particulier, lorsque le propofol était utilisé comme agent d'induction. Dans le cadre d'études cliniques, une douleur au moment de l'injection a été signalée chez 16 % des patients qui ont subi une induction de l'anesthésie à séquence rapide avec du propofol et chez moins de 0,5 % des patients qui ont subi une induction de l'anesthésie à séquence rapide avec du fentanyl et du thiopental.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Les patients d'études cliniques nord-américaines (n = 1137) constituent la base du calcul des taux d'événements indésirables. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant du bromure de rocuronium, et l'incidence de ces effets était inférieure à 1 % :

Cardiovasculaires :	arythmie, électrocardiogramme anormal, tachycardie
Digestifs :	nausées, vomissements
Respiratoires :	asthme (bronchospasme, respiration sifflante ou rhonchus), hoquet
Cutanés et des appendices :	éruptions cutanées, œdème au point d'injection, prurit

Une méta-analyse de 11 études cliniques sur le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg) menées chez des enfants (n = 704) a révélé que la tachycardie, signalée dans 1,4 % des cas, était un effet indésirable du médicament.

Dans le cadre de 2 études cliniques pharmacologiques sur le rocuronium, environ 5 % des enfants ont présenté un intervalle QTcB supérieur à 500 ms pendant l'anesthésie générale et au cours de l'intervention chirurgicale. La prolongation de l'intervalle QTc a été observée à la fois avant et après l'injection de rocuronium. Cependant, le lien entre le taux plasmatique de rocuronium, suivant l'administration de doses de 0,45, de 0,6 ou de 1,0 mg/kg visant à faciliter l'intubation, et les intervalles QTc particuliers n'a pas été établi.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les renseignements compris dans cette section sont établis d'après les données de post-commercialisation et les études cliniques (voir le tableau ci-dessous).

Les effets indésirables du médicament les plus fréquemment observés comprennent la douleur et les réactions au point d'injection, les changements des signes vitaux et le bloc neuromusculaire

prolongé. Les effets indésirables graves du médicament les plus fréquemment observés dans le cadre de la pharmacovigilance sont les « réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes » et les symptômes qui y sont associés.

Système, appareil ou organe défini dans le MedDRA	Terme préféré <sup>1</sup>	
	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) / Rare <sup>2</sup> (≥ 1/10,000 et < 1/1000)	Très rare (< 1/10,000)
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde
Troubles du système nerveux		Paralysie flasque
Troubles cardiaques	Tachycardie	
Troubles vasculaires	Hypotension	Collapsus cardiovasculaire et choc Bouffées vasomotrices
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Bronchospasme
Troubles cutanés et des tissus souscutanés		Œdème angioneurotique Urticaire Éruptions cutanées Éruptions cutanées érythémateuses
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		Faiblesse musculaire <sup>3</sup> Myopathie due aux corticostéroïdes <sup>3</sup>
Troubles généraux et état au point d'injection	Médicament inefficace  Réduction de l'effet du médicament ou de la réponse thérapeutique  Augmentation de l'effet du médicament ou de la réponse thérapeutique  Douleur au point d'injection  Réaction au point d'injection	Œdème du visage  Hyperthermie maligne
Blessure, empoisonnement ou complications d'une intervention chirurgicale	Bloc neuromusculaire prolongé  Récupération plus lente après l'anesthésie	Complications de l'anesthésie touchant les voies aériennes
MedDRA version 8.1		

<sup>1</sup> Les fréquences sont des estimations tirées des rapports de pharmacovigilance et des données de la littérature générale.

<sup>2</sup> Les données de pharmacovigilance ne peuvent indiquer d'incidence précise. C'est pourquoi la fréquence de signalement a été divisée en deux catégories plutôt qu'en cinq.

<sup>3</sup> Après l'utilisation à long terme à l'unité de soins intensifs

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique n'a été officiellement effectuée pour évaluer les interactions entre le bromure de rocuronium et les autres médicaments couramment utilisés en anesthésie. Les études cliniques et l'expérience de post-commercialisation montrent que les médicaments suivants influencent l'amplitude et(ou) la durée d'action des bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants :

**Antibiotiques :** Les antibiotiques de plusieurs classes peuvent augmenter ou prolonger le bloc neuromusculaire produit par le rocuronium, peu importe leur voie d'administration parentérale (p. ex., intraveineuse, intrapéritonéale). Des données ont montré que des antibiotiques tels que les aminoglycosides, les lincosamides, les antibiotiques polypeptidiques et les acylamino-pénicillines accroissent les effets du rocuronium. Un bloc neuromusculaire résiduel a été signalé à la suite de l'administration post-opératoire des antibiotiques suivants : aminoglycosides, lincosamides, antibiotiques polypeptidiques et acylamino-pénicillines.

**Anticonvulsivants :** Des données ont montré que l'administration préalable chronique de phénytoïne ou de carbamazépine réduit les effets du rocuronium. Il a été observé que l'administration aiguë de phénytoïne augmente les effets du rocuronium.

**Corticostéroïdes :** L'utilisation concomitante à long terme de corticostéroïdes et du bromure de rocuronium à l'unité de soins intensifs peut entraîner une durée prolongée du bloc neuromusculaire ou de la myopathie.

**Anesthésiques par inhalation :** Les anesthésiques volatils halogénés potentialisent le bloc neuromusculaire de l'injection de bromure de rocuronium ou de l'injection de bromure de rocuronium SDZ pendant les phases d'induction et d'entretien. L'inversion du blocage avec des inhibiteurs de l'anticholinestérase peut aussi être inhibée.

**Anesthésiques locaux :** Des données ont montré que les anesthésiques locaux utilisés pendant une anesthésie combinant une anesthésie régionale et générale augmentent la durée du bloc neuromusculaire et diminuent les besoins en bloqueurs neuromusculaires.

**Autres médicaments :** Des données ont montré que l'administration aiguë des médicaments suivants augmente les effets du rocuronium :  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques, lidocaïne par voie intraveineuse, sels de magnésium, sels de lithium, procaïnamide ou quinidine et son isomère, quinine. Un bloc neuromusculaire résiduel a été signalé à la suite de l'administration post-opératoire des médicaments suivants : quinidine, quinine et sels de magnésium.

**Autres bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants :** L'administration d'autres bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants en concomitance avec le bromure de rocuronium peut entraîner l'atténuation ou la potentialisation du bloc neuromusculaire, selon l'ordre d'administration et le bloqueur neuromusculaire utilisé.

**Inhibiteurs de la protéase :** Des données ont montré que les inhibiteurs de la protéase (gabexate, ulinastatine) réduisent les effets du bromure de rocuronium.

**Succinylcholine :** Si le bromure de rocuronium est administré à la suite de la succinylcholine, il ne doit pas être administré tant qu'il n'y a pas eu récupération de la succinylcholine. La durée d'action médiane du bromure de rocuronium à 0,6 mg/kg administré après une dose de 1 mg/kg de succinylcholine lorsque le T<sub>1</sub> est retourné à 75 % du témoin est de 36 minutes (plage de 14 à 57, n = 12), comparativement à 28 minutes (17 à 51, n = 12) sans succinylcholine.

L'administration de succinylcholine après celle du bromure de rocuronium peut entraîner la potentialisation ou l'atténuation de l'effet de bloc neuromusculaire du bromure de rocuronium.

Il n'est pas recommandé d'utiliser une faible dose de bromure de rocuronium avant une dose d'intubation de succinylcholine afin de réduire la fasciculation musculaire produite par la succinylcholine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne doivent être administrés uniquement que par voie intraveineuse. Ce médicament doit être administré par un clinicien expérimenté habitué à utiliser les bloqueurs neuromusculaires ou sous sa supervision.**

Pour éviter toute angoisse au patient, Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne doivent pas être administrés avant que l'état d'inconscience n'ait été atteint. Il ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec des solutions alcalines (p. ex. solutions de barbituriques), ou administré simultanément par la même aiguille.

Comme c'est le cas avec les autres bloqueurs neuromusculaires, les doses de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ doivent être adaptées à chaque patient. La méthode d'anesthésie et la durée prévue de l'intervention chirurgicale, la méthode de sédation et la durée prévue de la ventilation assistée, les interactions possibles avec les autres médicaments administrés en concomitance ainsi que l'état du patient doivent être pris en considération lorsque vient le moment d'établir la dose. Un neurostimulateur périphérique doit être utilisé pour mesurer la fonction neuromusculaire durant l'administration de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ afin de surveiller l'effet du médicament pour déterminer le besoin de doses supplémentaires et confirmer la récupération du bloc neuromusculaire.

Les anesthésiques par inhalation potentialisent les effets de bloc neuromusculaire de Injection de

bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ. Cependant, cette potentialisation devient pertinente du point de vue clinique au cours de l'anesthésie, lorsque les agents volatils ont atteint les concentrations de tissus nécessaires pour cette interaction. Par conséquent, la dose d'intubation de bromure de rocuronium ne doit pas être réduite à moins de 0,45 mg/kg si une intubation trachéale courante doit être effectuée ou à moins de 0,60 mg/kg si une intubation rapide doit être effectuée. La dose de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ doit être ajustée en administrant des doses d'entretien plus petites à des intervalles moins fréquents ou en utilisant des débits de perfusion plus faibles de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ durant les longues interventions chirurgicales (de plus d'une heure) sous anesthésie par inhalation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament). Autrement, les augmentations de la durée clinique (de 25 à 35 %) du bloc neuromusculaire et du temps de récupération (de 20 à 70 %) peuvent être apparentes en présence d'un agent halogéné par inhalation.

La dose administrée par perfusion continue ou par bolus intermittent dans les cas de ventilation assistée à long terme n'a pas été assez étudiée pour permettre d'établir des recommandations de posologie.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Adultes :**

Les recommandations posologiques suivantes peuvent servir de lignes directrices générales pour l'intubation trachéale et le relâchement des muscles dans les interventions chirurgicales de courte ou de longue durée.

#### **Intubation endotrachéale**

**Intubation endotrachéale courante :** la dose initiale recommandée, peu importe le régime anesthésique, est de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. Le bloc neuromusculaire suffisant pour l'intubation (blocage de 80 % ou plus) est atteint dans un temps médian (plage) de 1 (0,4 à 6) minute(s), et, chez la plupart des patients, l'intubation est effectuée dans les deux minutes. Chez la plupart des patients, le blocage maximal est atteint en moins de 3 minutes. On s'attend que cette dose entraîne le relâchement chirurgical pendant 31 (15 à 85) minutes sous anesthésie par opiacé/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. Sous anesthésie par halothane, isoflurane et enflurane, il faut s'attendre à une prolongation de la période de relâchement clinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Intubation endotrachéale pendant l'induction à séquence rapide :** Chez les patients qui ont reçu une dose préalable de médicament appropriée et dont l'anesthésie est adéquate, une dose de bromure de rocuronium de 0,60 à 1,2 mg/kg (600 à 1200 mcg/kg) entraînera de bonnes ou d'excellentes conditions d'intubation chez la plupart des patients en 60 à 90 secondes.

**Doses plus faibles ou plus élevées :** Une dose plus faible de bromure de rocuronium (0,45 mg/kg) peut être utilisée. Un bloc neuromusculaire suffisant pour l'intubation (blocage de 80 % ou plus) est atteint dans une période médiane (plage) de 1,3 (0,8 à 6,2) minute(s), et, chez la plupart des patients, l'intubation est effectuée en 1,6 (1,0 à 7,0) minute ou moins. Chez la plupart des patients, le bloc maximal est atteint en 3,0 (1,3 à 8,2) minutes. On s'attend que cette dose

entraîne le relâchement clinique pendant 22 (12 à 31) minutes sous anesthésie par opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. Les patients recevant cette faible dose de 0,45 mg/kg qui atteignent un bloc de moins de 90 % (environ 16 % de ces patients) peuvent présenter une récupération à 25 % plus rapide, en 12 à 15 minutes.

Une dose importante de 0,9 ou 1,2 mg/kg peut être administrée en bolus sous anesthésie par opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> le cas échéant. Ces doses assureront > 80 % de bloc chez la plupart des patients en 1,1 et 0,7 minute, respectivement, le bloc maximal survenant chez la plupart des patients en 1,4 et 1,0 minute, respectivement. On prévoit que des doses de 0,9 et 1,2 mg/kg peuvent entraîner le relâchement clinique pendant 58 (27 à 111) et 67 (38 à 160) minutes sous anesthésie par opiacé/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, respectivement.

Le cas échéant, on peut administrer une dose élevée de 1,6 ou 2,0 mg/kg en bolus. Ces doses ont entraîné des conditions d'intubation bonnes à excellentes et des conditions d'intubation excellentes dans les 60 secondes qui ont suivi l'administration de bromure de rocuronium, respectivement. On prévoit que des doses de 1,6 ou 2,0 mg/kg peuvent entraîner le relâchement clinique pendant 76 (55 à 97) et 110 (80 à 160) minutes sous anesthésie par alfentanil/thiopental.

#### Dose d'entretien

Des doses d'entretien de 0,1, de 0,15 et de 0,2 mg/kg (100, 150 et 200 µg/kg) de bromure de rocuronium, administrées à une récupération à 25 % du T<sub>1</sub> témoin, produisent une médiane de 12, 17 et 24 minutes de bloc neuromusculaire cliniquement efficace avec une anesthésie par opiacé/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. Des doses d'entretien plus petites ou moins fréquentes (0,075 à 0,1 mg/kg de bromure de rocuronium) par bolus doivent être considérées lors d'une anesthésie avec des agents halogénés par inhalation. Les doses subséquentes doivent être établies d'après la durée clinique suivant la dose initiale ou la dose d'entretien antérieure et seulement lorsque le niveau de la secousse musculaire a été rétabli à 25 % du niveau de la secousse musculaire témoin ou lorsque deux à trois réponses à la stimulation par train de quatre sont présentes. Un effet cumulatif avec des doses d'entretien répétées a été noté, mais sa portée clinique est minime.

#### Utilisation en perfusion continue

En présence de signes précoces de récupération spontanée (< 10 % du T<sub>1</sub> témoin) après des doses initiales de bromure de rocuronium, on peut commencer une perfusion continue pour maintenir une suppression de 90 % de la réponse à une secousse ou pour maintenir 1 à 2 réponses à la stimulation par train de quatre. Chez les adultes sous anesthésie intraveineuse, le débit de perfusion requis pour maintenir le bloc neuromusculaire à ce niveau se situe entre 0,3 et 0,6 mg/kg/h, et, sous anesthésie par inhalation, le débit de perfusion se situe entre 0,3 et 0,4 mg/kg/h. La surveillance continue du bloc neuromusculaire est recommandée, car le débit de perfusion requis varie selon le patient et la méthode d'anesthésie utilisée.

Si une perfusion est commencée après une récupération importante de la fonction neuromusculaire (plus de 10 % du T<sub>1</sub> témoin), on pourrait avoir besoin de doses additionnelles en bolus pour maintenir un bloc adéquat pour l'intervention chirurgicale.

On peut s'attendre à ce que la récupération spontanée et la neutralisation du bloc neuromusculaire, à la suite de l'interruption de la perfusion de bromure de rocuronium, se

poursuivent à des vitesses semblables à celles qu'on observe après des doses totales comparables, administrées par des injections répétées en bolus.

Les solutions de Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ pour perfusion peuvent être préparées en mélangeant Injection du bromure de rocuronium avec une solution pour perfusion appropriée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration). Toute partie inutilisée de la solution pour perfusion doit être jetée.

### **Enfants**

La prudence est de mise en ce qui a trait à la dose administrée pour faciliter l'intubation et le maintien du bloc chez les nouveau-nés (âgés de 0 à 1 mois) et les nourrissons (âgés de 1 à 3 mois), en raison de l'insuffisance des données contrôlées dont on dispose sur l'innocuité et l'efficacité du produit. Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ ne sont pas recommandés pour faciliter l'intubation pendant l'induction anesthésique à séquence rapide chez les enfants, en raison de l'insuffisance des données contrôlées dont on dispose sur l'innocuité et l'efficacité du produit.

#### **Intubation endotrachéale courante :**

La dose initiale de Injection de bromure de rocuronium recommandée pour faciliter l'intubation est de 0,6 mg/kg; néanmoins, une dose de 0,45 mg/kg peut être utilisée en raison des facteurs suivants : pathologie sous-jacente, utilisation d'autres médicaments, nature de l'intervention chirurgicale prévue, technique d'anesthésie utilisée et âge du patient.

**Anesthésie par halothane :** Des doses initiales de 0,6 mg/kg (600 mcg/kg), chez l'enfant (3 mois à 12 ans) anesthésié à l'halothane, produisent 100 % de bloc neuromusculaire et des conditions d'intubation excellentes à bonnes en 60 à 90 secondes environ. Cette dose produit à peu près 25 à 30 minutes de relâchement clinique, chez l'enfant d'un à 12 ans anesthésié à l'halothane. Pour les nourrissons de 3 à 12 mois, la durée d'action d'une dose de 0,6 mg/kg est plus longue que chez les enfants plus âgés; elle est en moyenne de 42 minutes dans le contexte d'une anesthésie à l'halothane.

**Sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) :** Pour l'induction au moyen du sévoflurane, les doses de 0,45 mg/kg et de 0,6 mg/kg de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ procurent généralement d'excellentes ou de bonnes conditions pour l'intubation en 75 secondes chez les enfants de tous âges. Le délai d'installation du bloc maximum associé à l'administration d'une dose d'intubation était de 60 secondes en moyenne pour tous les groupes d'âge chez les enfants, le délai le plus long, soit 70 à 80 secondes, ayant été observé chez les nouveau-nés (âgés de 0 à 28 jours), et le délai le plus court, soit 40 et 50 secondes, ayant été observé chez les nourrissons (âgés de 1 à 3 mois). La plus courte période de relâchement clinique suivant la dose d'intubation est observée chez les enfants âgés de 2 à 11 ans, alors qu'elle est environ 2 fois plus longue chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Pour l'induction au moyen du sévoflurane, le délai d'installation le plus court du bloc maximum associé à l'administration d'une dose d'intubation a été observé chez les nourrissons (âgés de 28 jours à 3 mois) et le plus long, chez les nouveau-nés (de la naissance à 27 jours). La plus courte

période de relâchement clinique suivant la dose d'intubation a été observée chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et la plus longue, chez les nourrissons.

#### Doses d'entretien

La dose d'entretien recommandée chez les enfants de tous les groupes d'âge est comparable à celle qui est recommandée pour les adultes.

Anesthésie par halothane : Quand l'halothane est utilisé pour l'anesthésie générale chez les enfants âgés de 4 à 13 ans, les doses d'entretien de 0,075 à 0,125 mg/kg (de 75 à 125 mcg/kg), administrées une fois que la récupération de T<sub>1</sub> est à 25 % du témoin, produisent un relâchement chirurgical pour une période médiane de 7 à 10 minutes.

Sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) : Quand le sévoflurane est utilisé pour l'induction et que l'isoflurane/protoxyde d'azote est utilisé pour le maintien de l'anesthésie générale, la dose d'entretien de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ peut être administrée en bolus de 0,15 mg/kg suivant la réapparition de T<sub>3</sub> chez les enfants de tous les groupes d'âge. Une dose d'entretien de 7 à 10 mcg/kg/min peut également être administrée suivant la réapparition de T<sub>2</sub>, la dose la plus faible étant requise pour les nouveau-nés, et la plus élevée, pour les enfants.

#### Perfusion continue

En perfusion continue chez les nourrissons (âgés de 3 à 23 mois), les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 18 ans), les débits de perfusion recommandés sont les mêmes que chez les adultes. Un débit de perfusion plus élevé peut cependant être nécessaire chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans).

Il a été démontré qu'une perfusion continue de bromure de rocuronium, commencée à une vitesse de 0,012 mg/kg/min (12 mcg/kg/min), lors d'une récupération de T<sub>1</sub> à 10 % du témoin, maintient un bloc neuromusculaire de 89 à 99 % chez l'enfant anesthésié à l'halothane.

#### **Personnes âgées :**

La dose d'intubation recommandée est de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium chez les personnes âgées. Il faut envisager une dose de 0,6 mg/kg pour l'induction à séquence rapide de l'anesthésie chez les personnes âgées pour qui on prévoit une durée d'action prolongée. La dose d'entretien recommandée chez ces patients est de 0,075 à 0,1 mg/kg de bromure de rocuronium, et le débit de perfusion recommandé est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h, peu importe la méthode d'anesthésie utilisée.

Les patients âgés présentaient une durée médiane de relâchement chirurgical un peu plus longue après avoir reçu une dose équivalente à celle administrée aux adultes plus jeunes. Après des doses de 0,6, 0,9 et 1,2 mg/kg, la durée médiane (plage) de relâchement était de 46 (22 à 73), 62 (49 à 75) et 94 (64 à 138) minutes sous anesthésie par opiacé/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, respectivement. Aucune différence dans la durée du bloc neuromusculaire après des doses d'entretien de bromure de rocuronium n'a été signalée entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes. On ne peut pas exclure la possibilité que certaines personnes âgées pourront présenter une plus grande sensibilité. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Bloc neuromusculaire

résiduel et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

### **Patients atteints de troubles hépatiques ou rénaux**

La dose d'intubation recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale durant une anesthésie courante est de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. On doit envisager une dose de 0,6 mg/kg pour l'induction à séquence rapide de l'anesthésie chez ces patients pour qui on prévoit une durée d'action prolongée. La dose d'entretien recommandée chez ces patients est de 0,075 à 0,1 mg/kg de bromure de rocuronium, et le débit de perfusion recommandé est de 0,3 à 0,4 mg/kg/h peu importe la méthode d'anesthésie employée (voir aussi Utilisation en perfusion continue).

Comparativement aux patients présentant une fonction hépatique ou rénale normale, aucune différence dans le délai d'action n'a été signalée chez les patients présentant un trouble hépatique ou rénal à une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium. La durée moyenne du relâchement chirurgical peut varier davantage chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Elle est environ 1,5 fois plus longue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Patients obèses**

Les doses doivent être réduites chez les patients obèses (définis comme les patients ayant un poids corporel de 30 % ou plus au-dessus du poids corporel idéal) en tenant compte du poids corporel idéal.

### **Administration**

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont administrés par voie intraveineuse soit par injection en bolus soit par perfusion continue.

Ne pas utiliser Injection de bromure de rocuronium ou Injection de bromure de rocuronium SDZ si la solution contient des particules ou n'est pas claire.

**Compatibilité :** Des études de compatibilité ont été effectuées avec les liquides de perfusion ci-dessous.

Aux concentrations nominales de 0,5 mg/mL et de 2,0 mg/mL, Injection de bromure de rocuronium est compatible en solution avec :

- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
- Dextrose à 5 % injectable, USP
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % injectables, USP
- Eau stérile pour injection, USP
- Solution de lactate Ringer

Aux concentrations nominales de 0,5 mg/mL et de 2,0 mg/mL, Injection de bromure de rocuronium SDZ est compatible en solution avec :

- Chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
- Dextrose à 5 % injectable, USP
- Eau stérile pour injection, USP
- Solution de Ringer lactate

L'administration doit commencer immédiatement après le mélange et doit être terminée dans les 24 heures. Les solutions non utilisées doivent être jetées.

Comme c'est le cas avec tous les produits pour usage parentéral, avant leur administration, les solutions intraveineuses devraient être visuellement inspectées pour leur limpidité et l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et le contenant le permettent. On ne devrait pas utiliser de solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite.

**Incompatibilité :** Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ, qui ont un pH acide (pH de 3,8 à 4,2), ne doivent pas être mélangés dans la même seringue avec des solutions alcalines (p. ex. solutions de barbituriques), ou administrés simultanément par perfusion intraveineuse avec la même aiguille. Si Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont administrés par la même tubulure que les autres médicaments, il est important que cette tubulure soit bien rincée (p. ex. avec du NaCl à 0,9 %) entre l'administration de Injection de bromure de rocuronium ou de Injection de bromure de rocuronium SDZ et celle d'autres médicaments avec lesquels il a été montré que Injection de bromure de rocuronium ou que Injection de bromure de rocuronium SDZ est incompatible ou avec lesquels il n'a pas été établi que Injection de bromure de rocuronium ou que Injection de bromure de rocuronium SDZ était compatible.

Une incompatibilité a été notée lorsque Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ a été ajouté à des solutions contenant les médicaments suivants : amphotéricine, amoxicilline, azathioprine, céfazoline, cloxacilline, dexaméthasone, diazépam, enoximone, érythromycine, famotidine, furosémide, succinate sodique d'hydrocortisone, insuline, méthohexital, méthylprednisolone, succinate sodique de prednisolone, thiopental, triméthoprim et vancomycine. Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont aussi incompatibles avec Intralipid.

### **Neutralisation du bloc neuromusculaire**

**Des antagonistes (comme la néostigmine, l'édrophonium et la pyridostigmine) ne doivent pas être administrés avant que ne se soit manifestée une certaine récupération spontanée du bloc neuromusculaire (réapparition de T<sub>2</sub> ou premiers signes de la récupération fonctionnelle). Il est recommandé d'utiliser un appareil de mesure neuromusculaire adéquat pour surveiller la récupération et la neutralisation du bloc neuromusculaire. Le temps nécessaire à la récupération au moyen d'une anticholinestérase est plus long pour les neutralisations tentées à des niveaux de bloc plus profonds.**

Il faut évaluer les patients pour s'assurer qu'il y a des signes fonctionnels satisfaisants de la neutralisation, p. ex. lever la tête pendant 5 secondes, avoir une phonation adéquate, maintenir la ventilation et la perméabilité des voies aériennes supérieures. La ventilation doit être assistée jusqu'à ce que cela ne soit plus nécessaire.

La neutralisation par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peut être retardée, en présence d'affaiblissement, de carcinomatose et d'un usage concomitant de certains antibiotiques à large

spectre ou d'anesthésiques et autres médicaments qui augmentent le bloc neuromusculaire ou ont un effet dépresseur sur la fonction respiratoire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Dans ces situations, le traitement est identique à celui d'un bloc neuromusculaire prolongé (voir SURDOSAGE).

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

La possibilité d'administration d'une surdose iatrogène peut être réduite au minimum par une surveillance attentive de la secousse musculaire, en réponse à la stimulation d'un nerf périphérique. En cas de surdosage et de bloc neuromusculaire prolongé, il faut maintenir la ventilation assistée et la sédation du patient. Une surveillance adéquate du fonctionnement des organes vitaux est recommandée pendant la période de paralysie musculaire et pendant une période étendue au-delà de la période de récupération. Au début de la récupération spontanée, il faut administrer un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (p. ex., néostigmine, édrophonium, pyridostigmine) à des doses adéquates. Lorsque l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ne réussit pas à inverser les effets neuromusculaires du bromure de rocuronium, il faut maintenir la ventilation assistée jusqu'à la restauration adéquate de la respiration spontanée. Il peut être dangereux d'administrer des doses répétées d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le bromure de rocuronium est un bloqueur neuromusculaire non dépolarisant doté d'un début d'action rapide à intermédiaire et d'une durée d'action intermédiaire, selon la dose. Il agit en se liant de façon compétitive aux récepteurs cholinergiques, au niveau de la plaque motrice. Cet effet est neutralisé par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que la néostigmine et l'édrophonium.

### **Pharmacodynamique**

**Propriétés pharmacodynamiques :** La DE<sub>95</sub> (dose nécessaire pour supprimer 95 % de la première réponse [T<sub>1</sub>] mécano-myographique [MMG] du pouce à la stimulation supramaximale indirecte par train de quatre du nerf ulnaire) est d'environ 0,3 mg/kg (300 mcg/kg) chez l'adulte sous anesthésie par opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>. La DE<sub>95</sub> chez les nourrissons est plus faible que celle chez les adultes et les enfants (0,25, 0,35 et 0,40 mg/kg, respectivement). À des doses élevées de 2 mg/kg, la durée clinique est de 110 minutes. À des doses équipotentes, le rocuronium a une durée d'action clinique efficace à peu près égale à celle du vécuronium. Cependant, le début de l'action du rocuronium est environ 40 % plus rapide que celui du vécuronium, à des doses de deux à trois fois la DE<sub>95</sub>.

Les tableaux 1 et 2 présentent les valeurs médianes des paramètres pharmacodynamiques du bromure de rocuronium à diverses doses :

**TABLEAU 1.** Valeurs des paramètres pharmacodynamiques d'une dose initiale de bromure de rocuronium administrée pendant une anesthésie par opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (adultes) ou à l'halothane (enfants); valeurs médianes [plage].

Dose de bromure de rocuronium administrée en 5 s	Délai jusqu'à un bloc de > 80 % (min)	Délai jusqu'au bloc maximum (min)	Durée d'action clinique (min)	Effet maximum (% du T <sub>1</sub> témoin)
<b>Adultes, 18 à 64 ans</b>				
0,45mg/kg (n = 50)	1,3 [0,8-6,2]	3,0 [1,3-8,2]	22 [12-31]	2,5 [0-25]
0,6mg/kg (n = 142)	1,0 [0,4-6,0]	1,8 [0,6-13,0]	31 [15-85]	0 [0-9,7]
0,9mg/kg (n = 20)	1,1 [0,3-3,8]	1,4 [0,8-6,2]	58 [27-111]	0 [0-7]
1,2mg/kg (n = 18)	0,7 [0,4-1,7]	1,0 [0,6-4,7]	67 [38-160]	0 [0-4]
<b>Personnes âgées, 65 à 78 ans</b>				
0,6 mg/kg (n = 31)	2,3 [1,0-8,3]	3,7 [1,3-11,3]	46 [22-73]	0 [0-7]
0,9 mg/kg (n = 5)	2,0 [1,0-3,0]	2,5 [1,2-5,0]	62 [49-75]	0 [0-0]
1,2 mg/kg (n = 7)	1,0 [0,8-3,5]	1,3 [1,2-4,7]	94 [64-138]	0 [0-0]
<b>Enfants</b>				
<b>3 mois à 1 an</b>	-	0,8 [0,3-3]	41 [24-68]	0 [0-0]
0,6 mg/kg (n = 17)	-	0,7 [0,5-0,8]	40 [27-70]	0 [0-3]
0,8 mg/kg (n = 9)				
<b>1 à 12 ans</b>				
0,6 mg/kg (n = 27)	0,8 [0,4-2]	1,0 [0,5-3,3]	26 [17-39]	0 [0-0]
0,8 mg/kg (n = 18)	-	0,5 [0,3-1,0]	30 [17-56]	0 [0-0]

n = nombre de patients chez qui on a enregistré une valeur du délai jusqu'au bloc maximal.

Durée clinique = temps écoulé jusqu'au retour à 25 % du T<sub>1</sub> témoin.

Les patients recevant des doses de 0,45 mg/kg qui ont atteint moins de 90 % de bloc (16 % de ces patients) ont eu environ 12 à 15 minutes avant récupération à 25 %.

**TABLEAU 2.** Conditions d'intubation chez des patients dont l'intubation a commencé après 60 à 70 secondes; pourcentage, valeurs médianes [plage].

Dose de bromure de rocuronium (mg/kg) administrée en 5 s	Patients ayant des conditions d'intubation excellentes ou bonnes (%)	Temps pour terminer l'intubation (min)
Adultes <sup>1</sup> de 18 à 64 ans 0,45 (n = 43) 0,6 (n = 51)	86 % 96 %	1,6 [1,0-7,0] 1,6 [1,0-3,2]
Enfants de 3 mois-1 an 0,6 (n = 18) Enfants de 1-4 ans 0,6 (n = 12)	100 % 100 %	1,0 [1,0-1,5] 1,0 [0,5-2,3]

<sup>1</sup>À l'exclusion des patientes subissant une césarienne

Conditions d'intubation excellentes : mâchoire détendue, cordes vocales ouvertes et immobiles, absence de mouvement diaphragmatique.

Bonnes conditions d'intubation : mâchoire détendue, cordes vocales ouvertes et immobiles, quelques mouvements diaphragmatiques.

**Conditions d'intubation :** Une dose de 0,60 mg/kg (2 fois la DE<sub>95</sub>) de bromure de rocuronium,

administrée à des adultes, après l'induction d'une anesthésie au thiopental/narcotique, ou à des enfants anesthésiés à l'halothane, produit généralement des conditions bonnes ou excellentes pour une intubation trachéale, commencée 60 à 70 secondes après son administration (voir le Tableau 2). Après l'administration de 0,45 mg/kg de bromure de rocuronium, suivant l'anesthésie intraveineuse (par thiopental et fentanyl) chez les adultes, les conditions d'intubation sont acceptables après 90 secondes.

**Induction anesthésique à séquence rapide :** Durant l'induction anesthésique à séquence rapide, après l'administration d'une dose de 1,0 mg/kg de bromure de rocuronium, des conditions d'intubation appropriées sont atteintes en 60 secondes chez 93 % des patients sous anesthésie par propofol et chez 96 % des patients sous anesthésie par fentanyl/thiopental. De ces conditions d'intubation, 70 % sont jugées excellentes. Le relâchement chirurgical obtenu à cette dose approche 1 heure; à ce moment, le bloc neuromusculaire peut être inversé lorsque la récupération fonctionnelle devient évidente. Après une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium, des conditions d'intubation appropriées sont atteintes en 60 secondes chez 81 % et 75 % des patients dans le cadre d'une induction à séquence rapide par propofol ou fentanyl/thiopental, respectivement.

**Doses d'entretien :** Chez l'adulte soumis à une anesthésie par opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, la durée clinique médiane, c'est-à-dire le temps depuis l'injection de la dose d'entretien à 25 % du T<sub>1</sub> témoin, jusqu'à la récupération à 25 % du T<sub>1</sub> témoin, des doses d'entretien de 0,1, 0,15 et 0,2 mg/kg (100, 150 et 200 mcg/kg) de bromure de rocuronium est de 12 minutes (plage : 2 à 31 minutes), 17 minutes (plage : 6 à 50 minutes) et 24 minutes (plage : 7 à 69 minutes), respectivement. Des doses d'entretien répétées entraînent une augmentation médiane non significative de 2 à 4 minutes de la durée d'action clinique entre la première et la cinquième dose consécutive. Le temps de récupération spontanée médian de T<sub>1</sub> de 25 à 75 % (n = 182), après la dernière dose d'entretien de bromure de rocuronium, est de 13 minutes (4 à 84 minutes).

**Anesthésiques par inhalation :** La durée d'action du bloc neuromusculaire du bromure de rocuronium peut être augmentée d'environ 30 % par de puissants anesthésiques administrés par inhalation. La durée clinique médiane d'une dose de 0,6 mg/kg était de 30, 38 et 42 minutes, respectivement, avec une anesthésie d'entretien avec opiacé/ N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, enflurane et isoflurane. Au cours d'une à deux heures de perfusion, la vitesse de perfusion du bromure de rocuronium nécessaire pour maintenir un bloc d'environ 95 % a été réduite d'une valeur allant jusqu'à 40 % avec une anesthésie à l'enflurane et à l'isoflurane (voir « Anesthésie par inhalation » dans INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Usage en obstétrique :** On a administré 0,6 mg/kg (600 mcg/kg) de bromure de rocuronium avec 3 à 4 mg/kg (n = 13) ou 4 à 6 mg/kg (n = 42) de thiopental, pour provoquer une induction anesthésique à séquence rapide pour une césarienne. Les concentrations plasmatiques dans la veine ombilicale correspondaient à 18 % des concentrations maternelles au moment de l'accouchement. Aucun nouveau-né n'a eu des scores APGAR < 7, cinq minutes après l'accouchement. Les conditions d'intubation étaient médiocres ou inadéquates chez 5 des 13 femmes ayant reçu 3 ou 4 mg/kg de thiopental, lorsque l'intubation a été tentée 60 secondes après l'injection du médicament. Par conséquent, injection de bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour l'induction à séquence rapide chez les patientes subissant une césarienne.

### Enfants :

Anesthésie par halothane : Les enfants (de 1 à 13 ans) anesthésiés à l'halothane sont moins sensibles au bromure de rocuronium (DE<sub>50</sub>, environ 0,18 mg/kg [180 mcg/kg], DE<sub>95</sub>, 0,35 à 0,4 mg/kg [350 à 400 mcg/kg]) que les adultes, selon une base de mg/kg (mcg/kg). Le début et la durée du bloc sont plus courts chez les enfants (1 à 13 ans) que chez les adultes (voir le Tableau 1). Les durées d'action cliniques des doses de 0,6 et de 0,8 mg/kg de bromure de rocuronium sont environ 30 à 60 % plus longues chez les nourrissons âgés de 3 mois à 1 an que chez les enfants âgés de 1 à 13 ans (voir le Tableau 1). Au cours de l'anesthésie à l'halothane, à des doses de 0,6 mg/kg (600 mcg/kg) de bromure de rocuronium, le temps médian de début d'action est de 60 secondes (30 à 200 secondes) et sa durée clinique est de 26 minutes (17 à 39 min). Des doses d'entretien de 0,1 ou de 0,125 mg/kg (100 ou 125 mcg/kg) de bromure de rocuronium, chez les enfants anesthésiés à l'halothane, ont donné une durée clinique médiane de 7 et de 10 minutes, respectivement. Le temps de récupération spontanée médian, de 25 à 75 % de T<sub>1</sub>, était de 9,5 minutes (4 à 29 min).

Le tableau 3 présente les délais d'action et la durée clinique de l'effet de la dose initiale du bromure de rocuronium administrée par injection en cours d'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène chez les adultes et les personnes âgées, et par halothane chez les enfants.

**TABLEAU 3.** Délai d'action médian (plage) et durée clinique médiane suivant l'administration de la dose initiale (intubation) en cours d'anesthésie par opioïde/protoxyde d'azote/oxygène (adultes) et par halothane (enfants)

Dose de bromure de rocuronium administrée en 5 s (mg/kg)	Délai d'installation d'un bloc $\geq$ à 80 % (min)	Délai d'installation du bloc maximum (min)	Durée d'action clinique (min)
Adultes, de 18 à 64 ans			
0,45 (n = 50)	1,3 [0,8-6,2]	3,0 [1,3-8,2]	22 [12-31]
0,6 (n = 142)	1,0 [0,4-6,0]	1,8 [0,6-13,0]	31 [15-85]
0,9 (n = 20)	1,1 [0,3-3,8]	1,4 [0,8-6,2]	58 [27-111]
1,2 (n = 18)	0,7 [0,4-1,7]	1,0 [0,6-4,7]	67 [38-160]
Personnes âgées, $\geq$ 65 ans			
0,6 (n = 31)	2,3 [1,0-8,3]	3,7 [1,3-11,3]	46 [22-73]
0,9 (n = 5)	2,0 [1,0-3,0]	2,5 [1,2-5,0]	62 [49-75]
1,2 (n = 7)	1,0 [0,8-3,5]	1,3 [1,2-4,7]	94 [64-138]
Nourrissons, de 3 mois à 1 an			
0,6 (n = 17)	-	0,8 [0,3-3,0]	41 [24-68]
0,8 (n = 9)	-	0,7 [0,5-0,8]	40 [27-70]
Enfants, de 1 à 12 ans			
0,6 (n = 27)	0,8 [0,4-2,0]	1,0 [0,5-3,3]	26 [17-39]
0,8 (n = 18)	-	0,5 [0,3-1,0]	30 [17-56]

n = nombre de patients dont le délai d'installation du bloc maximal a été noté.

Durée clinique = temps écoulé jusqu'à ce que la réapparition de T<sub>1</sub> atteigne 25 %. Chez les patients qui ont reçu des doses de 0,45 mg/kg et dont le bloc était inférieur à 90 % (16 % de ces patients) le délai de récupération à 25 % était d'environ 12 à 15 minutes.

Sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) : La comparaison des résultats obtenus dans les différents groupes d'âge a révélé que le délai d'action moyen chez les nouveau-nés à terme et les adolescents (1,0 min) est légèrement plus long que chez les nourrissons, les tout-petits et les enfants (0,4; 0,6 et 0,8 minute respectivement).

La comparaison entre les groupes d'âge d'enfants a révélé que le délai de réapparition de T<sub>3</sub> était plus long chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons (56,7 et 60,7 minutes, respectivement) par rapport au délai observé chez les tout-petits, les enfants et les adolescents (45,4; 37,6 et 42,9 minutes, respectivement).

Le Tableau 4 présente le délai d'action et la durée d'action clinique suivant l'administration de la dose initiale du bromure de rocuronium chez les enfants sous anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien).

**TABLEAU 4.** Délai d'action médian (plage) et durée clinique suivant l'administration de la dose initiale (intubation) en cours d'anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) (chez les enfants).

Dose de bromure de rocuronium administrée en 5 s (mg/kg)	Délai d'installation du bloc maximum (min)	Délai jusqu'à la réapparition de T <sub>3</sub>
Nouveau-nés, de la naissance à < 28 jours 0,45 (n = 5) 0,6 (n = 10) 1 (n = 6)	1,1 (0,6-2,2) 1,0 (0,2-2,1) 0,6 (0,3-1,8)	40,3 (32,5-62,6) 49,7 (16,6-119,0) 114,4 (92,6-136,3)
Nourrissons, de 28 jours à ≤ 3 mois 0,45 (n = 9) 0,6 (n = 11) 1 (n = 5)	0,5 (0,4-1,3) 0,4 (0,2-0,8) 0,3 (0,2-0,7)	49,1 (13,5-79,9) 59,8 (32,3-87,8) 103,3 (90,8-155,4)
Tout-petits, de > 3 mois à ≤ 2 ans 0,45 (n = 17) 0,6 (n = 29) 1 (n = 15)	0,8 (0,3-1,9) 0,6 (0,2-1,6) 0,5 (0,2-1,5)	39,2 (16,9-59,4) 44,2 (18,9-68,8) 72,0 (36,2-128,2)
Enfants, de > 2 ans à ≤ 11 ans 0,45 (n = 14) 0,6 (n = 37) 1 (n = 16)	0,9 (0,4-1,9) 0,8 (0,3-1,7) 0,7 (0,4-1,2)	21,5 (17,5-38,0) 36,7 (20,1-65,9) 53,1 (31,2-89,9)
Adolescents, de > 11 ans à ≤ 17 ans 0,45 (n = 18) 0,6 (n = 31) 1 (n = 14)	1,0 (0,5-1,7) 0,9 (0,2-2,1) 0,7 (0,5-1,2)	37,5 (18,3-65,7) 41,4 (16,3-91,2) 67,1 (25,6-93,8)

n = nombre de patients dont le nombre d'observations quant au délai d'installation du bloc maximum et à la réapparition de T<sub>3</sub> est le plus élevé.

**Personnes âgées :** La durée d'action des doses d'entretien de 0,15 mg/kg de bromure de rocuronium peut être un peu plus longue sous anesthésie par enflurane et par isoflurane chez les patients âgés (environ 20 minutes) que chez les adultes sous anesthésie intraveineuse (environ 13

minutes) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Aucune accumulation de l'effet (augmentation progressive de la durée d'action) avec des doses d'entretien répétitives au taux recommandé n'a été signalée.

**Altération de la fonction hépatique:** L'influence d'une atteinte hépatique sur les propriétés pharmacodynamiques d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium a été étudiée lors d'une étude au cours de laquelle les données de 9 patients souffrant de cirrhose alcoolique ont été comparées à celles de 10 autres dont la fonction hépatique était normale. Par rapport au groupe normal, les patients souffrant de troubles hépatiques ont manifesté une augmentation de la durée d'action clinique (60 vs 42 min). L'indice de récupération (délai de récupération d'une suppression de T<sub>1</sub> de 25 à 75 %) a également été prolongé chez les patients cirrhotiques (53 vs 20 min).

**Altération de la fonction rénale :** Trois essais cliniques, chacun dans un même centre, ont été menés pour comparer les caractéristiques pharmacodynamiques d'une dose de 0,6 mg/kg de bromure de rocuronium chez des patients dont la fonction rénale était normale (n = 31) avec d'autres (n = 30), atteints d'une insuffisance rénale, devant subir une transplantation rénale ou une chirurgie pour l'implantation d'un cathéter d'hémodialyse péritonéale/shunt artérioveineux pendant une anesthésie à l'état d'équilibre à l'isoflurane. Chez les patients souffrant de troubles rénaux, les propriétés pharmacodynamiques d'injection de bromure de rocuronium n'ont pas été modifiées de façon distincte, bien que la durée clinique et la vitesse de récupération aient été plus variables que chez les patients ayant une fonction rénale normale.

**Propriétés hémodynamiques :** Le rocuronium possède un faible effet inhibiteur sur le nerf vague et peu d'effet sur la transmission ganglionnaire sympathique. Dans la plupart des essais cliniques, la surveillance des paramètres hémodynamiques durant la période suivant immédiatement l'administration d'injection de bromure de rocuronium a été faussée par la laryngoscopie et l'intubation; des événements entraînant une élévation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle moyenne peuvent être causés par de multiples facteurs, incluant l'administration de bromure de rocuronium. Dans une étude, au cours de laquelle un intervalle de six minutes a été permis entre l'administration de doses de 0,6, 0,9 et 1,2 mg/kg de bromure de rocuronium et l'intubation, aucun changement lié à la dose n'a été noté quant à la fréquence cardiaque et à la tension artérielle moyenne. Dans de rares cas, des signes cliniques de libération d'histamine (0,8 %) ont été signalés dans le cadre d'études cliniques.

**Unité de soins intensifs :** Après une perfusion continue à l'unité de soins intensifs, le temps de récupération jusqu'à l'obtention d'un rapport de stimulation par train de quatre à 0,7 dépend du degré de bloc à la fin de la perfusion. Après une perfusion continue de 20 heures ou plus, le temps médian entre le retour de T<sub>2</sub> lors de la stimulation par train de quatre et la récupération jusqu'à l'obtention d'un rapport de train de quatre à 0,7 est d'environ 1,5 (1 à 5) heure chez les patients qui ne présentent pas d'insuffisance polyviscérale et de 4 (1 à 25) heures chez les patients qui présentent une insuffisance polyviscérale.

**Chirurgie cardiovasculaire :** Chez les patients qui doivent subir une chirurgie cardiovasculaire, les changements cardiovasculaires les plus fréquents au début du bloc maximal après l'administration d'une dose de 0,6 à 0,9 mg/kg d'injection de bromure de rocuronium sont une

légère augmentation de la fréquence cardiaque jusqu'à 9 % et une augmentation de la tension artérielle moyenne jusqu'à 16 % des valeurs témoin.

**Neutralisation du bloc neuromusculaire :** Une fois que la récupération spontanée a commencé (réapparition de T<sub>2</sub> ou premiers signes de récupération clinique), le bloc neuromusculaire produit par injection de bromure de rocuronium est facilement inversé par diverses anticholinestérases, p. ex., la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine.

### Pharmacocinétique

Le modèle ouvert à trois compartiments offre la meilleure façon de décrire les caractéristiques pharmacocinétiques d'injection de bromure de rocuronium administré par voie i.v. Les tableaux 5 à 6 présentent les valeurs estimées comparatives pour les patients adultes et âgés subissant une intervention chirurgicale, les enfants, les patients atteints de troubles rénaux subissant une greffe d'un rein provenant d'un cadavre et les patients atteints de cirrhose hépatique.

**TABLEAU 5.** Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'injection de bromure de rocuronium's chez les adultes et les personnes âgées recevant une dose unique de 0,6 mg/kg sous anesthésie par opiacé N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>.

	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC	Clairance (L/kg/h)	Volume de distribution (L/kg)
Adultes (27 à 58 ans, n = 22)	s.o.	1,4 ± 0,4	s.o.	0,25 ± 0,08	0,25 ± 0,04
Personnes âgées (65 à 78 ans, n = 20)	s.o.	1,5 ± 0,4	s.o.	0,21 ± 0,06	0,22 ± 0,03

Les données présentées sont la moyenne ± ÉT

**Enfants :** La demi-vie terminale et d'autres paramètres pharmacocinétiques du rocuronium chez ces enfants sont présentés au Tableau 6.

**TABLEAU 6.** Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'injection de bromure de rocuronium chez les enfants recevant une dose unique de 0,8 mg/kg sous anesthésie par halothane.

	C <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC	Clairance (L/kg/h)	Volume de distribution (L/kg)
Enfants (3 à < 12 mois, n = 6)	s.o.	1,3 ± 0,5	s.o.	0,35 ± 0,08	0,30 ± 0,04
(1 à < 3 ans, n = 5)	s.o.	1,1 ± 0,7	s.o.	0,32 ± 0,07	0,26 ± 0,06
(3 à < 8 ans, n = 7)	s.o.	0,8 ± 0,3	s.o.	0,44 ± 0,16	0,21 ± 0,03

Les données présentées sont la moyenne ± ÉT

Les paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration de bromure de rocuronium à des enfants âgés de 0 à 17 ans (n=146) ont été évalués à l'aide de l'analyse des données

pharmacocinétiques groupées de deux essais cliniques dans le cadre desquels les patients étaient sous anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) et recevaient du rocuronium à raison de 0,45, 0,6 ou 1,0 mg/kg. Selon l'analyse, tous les paramètres pharmacocinétiques étaient linéairement proportionnels au poids du patient, comme l'illustrent les taux de clairance semblables (L/kg/h). Le volume de distribution (L/kg) et la demi-vie d'élimination (h) décroissent avec l'âge (années). Un résumé des paramètres pharmacocinétiques associés à des enfants typiques pour chaque groupe d'âge est présenté au Tableau 7 ci-dessous :

**TABLEAU 7.** Paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration du rocuronium chez les enfants sous anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/ protoxyde d'azote (entretien)

Paramètres pharmacocinétiques	Nouveau-nés à terme (0-27 jours)	Nourrissons (28 jours-2 mois)	Tout-petits (3-23 mois)	Enfants (2-11 ans)	Adolescents (11-17 ans)
Clairance (L/kg/h)	0,293	0,293	0,293	0,293	0,293
Volume de distribution à l'état d'équilibre (L/kg)	0,424	0,295	0,232	0,177	0,174
Demi-vie d'élimination (h)	1,1	0,9	0,8	0,7	0,7

### Troubles rénaux et hépatiques :

**TABLEAU 8.** Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'injection de bromure de rocuronium chez les patients subissant une greffe de rein et les patients atteints de dysfonctionnement hépatique recevant une dose unique de 0,6 mg/kg sous anesthésie par isoflurane.

	Cmax	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC	Clairance (L/kg/h)	Volume de distribution (L/kg)
Fonction rénale et hépatique normale (23 à 65 ans, n = 10)	s.o.	2,4 ± 0,8 <sup>1</sup>	s.o.	0,16 ± 0,051	0,26 ± 0,03
Patients subissant une greffe de rein (21 à 45 ans, n = 10)	s.o.	2,4 ± 1,1	s.o.	0,13 ± 0,04	0,34 ± 0,11
Patients atteints de dysfonctionnement hépatique (31 à 67 ans, n = 9)	s.o.	4,3 ± 2,6	s.o.	0,13 ± 0,06	0,53 ± 0,14

Les données présentées sont la moyenne ± ÉT

<sup>1</sup>Les différences dans la t<sub>1/2</sub>β et la CL entre cette étude et l'étude comparant les adultes et les personnes âgées (≥ 65 ans) sont liées aux différents échantillons de populations et aux différentes méthodes d'anesthésie.

**Distribution :** Le transfert placentaire d'injection de bromure de rocuronium a fait l'objet de deux études, comprenant 17 nouveau-nés dont la mère avait reçu 0,6 mg/kg de bromure de

rocuronium pendant une césarienne. Dans ces études, le rapport plasmatique moyen veine ombilicale / veine maternelle variait de 16 à 22 %.

**Métabolisme :** Après l'administration d'un bolus unique de 1,0 mg/kg à 10 adultes, les métabolites plasmatiques ou urinaires étaient soit absents soit sous la limite de détection (5 ng/mL).

**Excrétion :** Des études sur les chats et les chiens indiquent que le rocuronium est surtout éliminé par le foie. Chez les chats, l'excrétion cumulative 6 heures après une dose 6 x DE<sub>90</sub> était de 9 % dans l'urine et 54 % dans la bile. Comme le rein joue un rôle limité dans l'élimination du rocuronium, la ligature des pédicules rénaux n'a pas modifié de façon importante son déroulement temporel chez le chat bien que la clairance ait été significativement réduite. Par contre, l'exclusion hépatique chez le chat a fait augmenter la durée d'action du rocuronium de façon marquée, ce qui suggère un rôle important pour le foie dans l'élimination de cette substance.

Les données cliniques montrent que, après l'administration d'une dose unique de 1,0 mg/kg en bolus à 10 patients adultes, l'excrétion urinaire totale était de 33 % sur une période de 24 heures. De ce taux, 65 % a été recueilli au cours des deux premières heures et 94 % au cours des six premières heures.

Si le bromure de rocuronium est administré par perfusion continue pour faciliter la ventilation assistée pendant 20 heures ou plus, la demi-vie d'élimination moyenne et le volume de distribution moyen (apparent) à l'état d'équilibre augmentent. Il y a de grandes variations entre les patients des études cliniques contrôlées quant à la nature et à l'étendue de l'insuffisance viscérale (multiple) et aux caractéristiques de chaque patient. Chez les patients présentant une insuffisance polyviscérale, une demi-vie d'élimination moyenne ( $\pm$  ÉT) de 21,5 ( $\pm$  3,3) heures, un volume de distribution (apparent) 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 ont été signalés.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ doivent être réfrigérés (2 à 8 °C) jusqu'à leur utilisation. Pour en faciliter l'utilisation en salle d'opération, les fioles non ouvertes peuvent être conservées jusqu'à 90 jours à la température ambiante (15 à 30 °C.) Utiliser toute fiole d'injection de bromure de rocuronium dont la membrane a été percée dans les 30 jours.

Après dilution avec des liquides de perfusion (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. Sur le plan microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation en cours avant son utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur/administrateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à température ambiante, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être jeté selon les directives en vigueur dans l'établissement.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Forme posologique**

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont des solutions aqueuses pour injection intraveineuse seulement.

### **Composition**

Injection de bromure de rocuronium et Injection de bromure de rocuronium SDZ sont des solutions stériles non pyrogènes.

Chaque mL de Injection de bromure de rocuronium et de Injection de bromure de rocuronium SDZ contient : bromure de rocuronium 10 mg, chlorure de sodium 3,3 mg, acétate de sodium trihydraté 2 mg, de l'acide acétique glacial et de l'hydroxyde sodique pour ajuster le pH et eau pour injection.

### **Conditionnement**

La solution injectable Injection de bromure de rocuronium est offerte à doses multiples de 5 mL en boîtes de 10

La solution injectable Injection de bromure de rocuronium SDZ est offerte en fioles à doses multiples de 2,5 mL en boîtes de 10, de 5 mL en boîtes de 10 et de 10 mL en boîtes de 10.

BOUCHONS SANS LATEX – Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

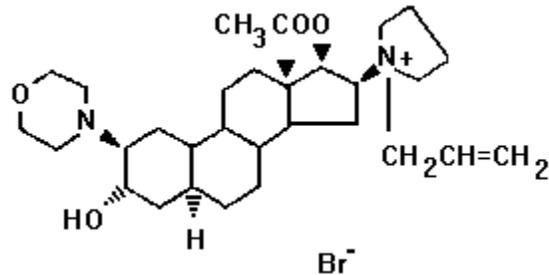
Dénomination commune      bromure de rocuronium

Nom chimique :                bromure de 1-[17 $\beta$ -(acétyloxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -(4-morpholinyl)-5 $\alpha$ -androstane-16 $\beta$ -yl]-1-(2-propényl) pyrrolidinium

Formule moléculaire:        C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

poids moléculaire:          609,70 g/mol

Formule développée:



Propriétés physico-chimique: le bromure de rocuronium est une poudre blanche à jaune pâle. Soluble dans l'eau et l'éthanol. pH entre 8.9 et 9.5 (1% dans eau sans dioxyde de carbone)

## ESSAIS CLINIQUES

### Adultes

L'efficacité et l'innocuité du rocuronium ont été évaluées au cours de son programme de développement clinique. Dans le cadre de ce programme, trois études à double insu et à répartition aléatoire effectuées chez des patients adultes ASA 1 ou 2 devant subir une intervention chirurgicale non urgente étaient considérées comme pivot. Le bloc neuromusculaire a été évalué après une administration intraveineuse de 0,6 mg/kg de rocuronium, comparativement à 1,0 mg/kg de succinylcholine. Les paramètres d'efficacité suivants ont été évalués : les conditions d'intubation, le délai d'action et, s'ils ont été mesurés, le délai d'intubation, la récupération spontanée, la durée clinique et l'innocuité. Une minute après l'administration de 0,6 mg/kg de rocuronium ou de 1,0 mg/kg de succinylcholine, des conditions d'intubation appropriées ont été atteintes dans les deux groupes de patients.

### Enfants

Le bromure de rocuronium, administré à des doses de 0,45, de 0,6 et de 1 mg/kg pour faciliter l'intubation, a été évalué chez 326 enfants sous anesthésie par sévoflurane (induction) et isoflurane/protoxyde d'azote (entretien) dans le cadre de deux études. Au cours de l'une de celles-ci, on a évalué les exigences quand aux doses du bolus et de la perfusion nécessaires au maintien du bloc chez 137 patients. Dans tous les groupes d'âge, les doses de 0,6 mg/kg ont été associées à un délai d'installation du bloc maximum d'environ 1 minute. Le délai médian (écart) le plus court (délai 36,7 [20,1-65,9] minutes) jusqu'à la réapparition de T<sub>3</sub> suivant l'administration de doses de 0,6 mg/kg a été observé chez les enfants (2-11 ans), et le délai le plus long (délai de 59,8 [32,3-87,8] minutes) a été observé chez les nourrissons (1-3 mois). Chez les enfants âgés de plus de 3 mois, le temps de récupération était plus court après l'arrêt du maintien par perfusion par rapport au maintien par bolus. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Comme les autres myorelaxants de type stéroïdien, le rocuronium bloque la transmission neuromusculaire, aussi bien au niveau présynaptique, en entravant le déplacement de l'acétylcholine vers les lieux de libération, qu'au niveau postsynaptique, en empêchant l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs cholinergiques de la membrane postjonctionnelle. La contribution des composants pré- et post-synaptiques aux effets du rocuronium varie selon les espèces étudiées.

Le rocuronium n'exerce qu'une faible activité antimuscarinique et ne semble pas exercer d'effet anesthésique local quelconque, à des doses cliniquement efficaces. Les études sur l'activité hormonale n'ont pas indiqué une activité œstrogénique, androgénique, anabolique, anti-gonadique, de type glucocorticoïde, ni une autre activité hormonale. Le rocuronium n'a pas produit d'hémolyse, une fragilité accrue des globules rouges ou la précipitation des protéines plasmatiques lorsqu'il a été administré par voie i.v. à des rats ou étudié *in vitro* sur des échantillons de sang humain.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du rocuronium a été évaluée chez les chiens (jusqu'à 750 fois la DE<sub>90</sub>) et les chats (jusqu'à 350 fois la DE<sub>90</sub>) par voie intraveineuse. Chez les chiens, on a noté, à toutes les doses, une légère augmentation passagère de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. La dose de 135 mg/kg a entraîné une dépression grave de la fonction cardiovasculaire, l'arythmie et la mort. L'administration du rocuronium chez les chats a entraîné une baisse transitoire, mais grave, de la tension artérielle et une légère diminution de la fréquence cardiaque. Aucun décès lié au médicament n'a été signalé.

### **Toxicité subaiguë**

Les effets de l'administration répétée du rocuronium ont été étudiés dans deux études de quatre semaines, l'une avec des beagles sous anesthésie et ventilation assistée (jusqu'à 60 fois la DE<sub>90</sub>) et l'autre avec des chats sous anesthésie par halothane (jusqu'à 36 fois la DE<sub>90</sub>). Les beagles ont été traités par voie intraveineuse une fois par jour, deux fois par semaine, avec un intervalle de deux à quatre jours entre chaque administration, et les chats ont été traités deux jours par semaine pendant quatre semaines. Chez les chiens, le rocuronium était généralement bien toléré et donnait lieu à peu de signes cliniques autres que ceux attribuables à son action pharmacologique. Les chats n'ont manifesté aucun signe ou symptôme pharmacologique ou toxicologique inattendu ou indésirable lié au traitement, pendant toute l'étude.

Un produit de décomposition du rocuronium, le 17-désacétyle-rocuronium (ORG 9943), n'a pas produit de bloc neuromusculaire ou de signes cliniques importants chez les chats, après l'administration de cinq sous-doses de 0,72 mg/kg à intervalles de 30 minutes.

Dans une étude sur des chats anesthésiés, à qui on a administré du rocuronium stérilisé à la chaleur, à des doses de 2,5, 5 ou 12,5 mg/kg, on a produit un bloc neuromusculaire sans signe de toxicité.

### **Hyperthermie maligne chez les porcs**

Le rocuronium n'a pas provoqué d'hyperthermie maligne chez les porcs susceptibles quand il a été administré, pendant deux heures, à une vitesse de perfusion ajustée pour maintenir un bloc neuromusculaire de 90 à 95 % (72 mcg/kg/min). Après une récupération du bloc neuromusculaire de 100 %, un seul des dix animaux traités au rocuronium a connu une hyperthermie maligne lorsque provoquée avec de l'halothane et de la succinylcholine comme agents déclencheurs de l'hyperthermie maligne. Après une semaine, sept des huit porcs de la phase initiale ont donné des signes d'hyperthermie maligne (c.-à-d. d'hypotension, d'acidose, de tachycardie, de diminution du rythme respiratoire) en l'absence d'une augmentation de la température rectale ou d'une rigidité musculaire pendant la période de reprovocation avec l'halothane et la succinylcholine.

### **Mutagenicité**

Les résultats de trois tests d'Ames (à des concentrations allant jusqu'à 5000 mcg/lame), d'une étude de mutation inversée sur *E. coli* (jusqu'à 5000 mcg/lame), d'une étude *in vitro* de mutation du gène cellulaire des mammifères portant sur des cellules V79 de hamsters chinois (jusqu'à 5000 mcg/mL), d'un test *in vitro* sur les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes

humains (jusqu'à 5000 mcg/mL) et d'un test de micronoyaux *in vivo* fait sur la moelle osseuse de rats (jusqu'à 900 mcg/kg/jour) ont démontré que le rocuronium n'avait pas de propriétés mutagènes.

### **Études sur la reproduction**

Dans une étude de segment II sur la reproduction, on a administré à des rats Sprague-Dawley des doses i.v. de 0,05, 0,1 ou 0,3 mg/kg/jour de rocuronium, aux jours 6 à 17 de la gestation : aucun effet toxique affectant la mère n'a été observé et aucune différence importante n'a été notée quant au nombre de rejetons par portée ou à l'incidence de malformations, peu importe la dose. Toutefois, comme cette étude a été menée à des doses infra-curarisantes, chez des animaux non ventilés, on ne peut évaluer la pertinence de ces études pour l'utilisation clinique du médicament.

### **Tolérance au point d'injection**

Chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, le rocuronium a été bien toléré, après une administration intraveineuse, intra-artérielle et périveineuse. La seule observation était celle d'une légère irritation des tissus environnants après l'administration périveineuse.

## RÉFÉRENCES

1. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, et al. Rocuronium (Org 9426) for Caesarean section. *Br.J.Anaesth.* 1994, 73:336-341.
2. Abouleish E, Abboud T. Rocuronium for Caesarean section. *Br.J.Anaesth.* 1995, 74:347-348.
3. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, et al. Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth.Analg.* 1993, 77:574-578.
4. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, et al. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can.J.Anaesth.* 1993, 40:127-132.
5. Bikhazi G, Marin F, Halliday NJ, et al. The pharmacodynamics of rocuronium in pediatric patients anesthetized with halothane. *J.Anesth.* 1994, 8:256-260.
6. Booij LHDJ, Knape HTA. The neuromuscular blocking effect of ORG 9426. *Anaesthesia*, 1991, 46:341-343.
7. Caldwell JE, Szenohradszky J, Wright PMC, et al. Pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium at the laryngeal and adductor pollicis muscles: a paired study in human volunteers. *Anesthesiology* 1993, 79:A912.
8. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, et al. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br.J.Anaesth.* 1992, 69:269-273.
9. Cooper RA, Mirakhur RK, Elliott P, et al. Estimation of the potency of Org 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can.J.Anaesth.* 1992, 39:139-142.
10. Dubois MY, Lapeyre G, Lea D, et al. Pharmacodynamic effects of three doses of Org 9426 used for endotracheal intubation in humans. *J.Clin.Anesth.* 1992, 4:472-475.
11. Dubois MY, Lea DE, Kataria B, et al. Pharmacodynamics of rocuronium with and without prior administration of succinylcholine. *J.Clin.Anesth.* 1995, 7:44-48.
12. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, et al. The neuromuscular effects of Org9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991, 75:191-196.
13. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM, Ohta Y. The neuromuscular effects of Org 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991, 75:191-196.
14. Heier T, Caldwell JE. Rapid tracheal intubation with large-dose rocuronium: a

- probability-based approach. *Anesth.Analg.* 2000, 90:175-179.
15. Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, et al. The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG 9426 and ORG 9616 in the cat. *Anesthesiology.* 1990, 72:669-74.
  16. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, MacDonald PA, Fisher DM. The effect of isoflurane versus balanced anesthesia on rocuronium's pharmacokinetics and infusion requirement. *Pharmacotherapy* 1995, 15:36-41.
  17. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N2O/O2sufentanil anesthesia. *Anesth.Analg.* 1994,78:318-321.
  18. Magorian T, Wood P, Caldwell J, et al. The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth.Analg.* 1995, 80:754-759.
  19. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993, 79:913-918
  20. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth.Analg.* 1993, 77:1193-1197.
  21. Mirakhur RK, Cooper AR, Clarke RSJ. Onset and intubating conditions of rocuronium bromide compared to those of suxamethonium. *Eur.J.Anaesthesiol.* 1994, 11:41-43.
  22. Ornstein E, Matteo RS. Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. *Eur.J.Anaesthesiol.* 1994,11:59-62.
  23. Pearson KS, From RP, Kirschner J, et al. Pharmacodynamics of Org 9426 in obese patients. *Anesth.Analg.* 1993, 76:S327.
  24. Powers D, Lefevre D, Knos G, et al. Intubation conditions after administration of Org 9426 during nitrous oxide-fentanyl-midazolam anesthesia. *Anesth.Analg.* 1992, 74:S240.
  25. Puehringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, et al. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (Org 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth.Analg.* 1992, 75:37-40.
  26. Quill TJ, Begin M, Glass PSA, et al. Clinical responses to Org 9426 during isoflurane anesthesia. *Anesth.Analg.* 1991, 72:203-206.
  27. Shanks CA, Fragen RJ, Ling D. Continuous intravenous infusion of rocuronium (Org 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*

1993, 78:649-651.

28. Rapp H.-J., Altenmueller C.A. and Waschke C. Neuromuscular recovery following rocuronium bromide single dose in infants. *Pediatr. Anesth.* 2004; 14: 329-35.
29. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992, 77:899-904.
30. Tullock WC, Wilks DH, Brandom BW, et al. Org 9426: onset, intubating conditions, and clinical duration; *Anesthesiology* 1991, 75:A789.
31. Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995, 82:1104-1110.
32. Vuksanaj D, Skjonsby B, Dunbar BS. Neuromuscular effects of rocuronium in children during halothane anaesthesia. *Paediatr. Anaesth.* 1996, 6:277-281.
33. Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, et al. Effects of bolus administration of Org-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology.* 1992, 76:939-942.
34. Woelfel SK, Brandom BW, MacGowan FX, Gronert BJ, Cook DR. Neuromuscular effects of 600  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  of rocuronium in infants during nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Paediatr. Anaesth.* 1994, 4:173-177
35. Wright PMC, Caldwell JE, Miller RD. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1994, 81:1110-1115.
36. Merck Canada Inc., Monographie de Produit : ZEMURON. Numéro du contrôle : 177820. Date de Révision: 10 décembre 2014.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr  
Injection de bromure de rocuronium

Bromure de rocuronium  
10 mg/mL Solution for Injection

Stérile

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Injection de bromure de rocuronium et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Injection de bromure de rocuronium. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CET MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Injection de bromure de rocuronium fait partie d'un groupe de médicaments appelés relaxants musculaires, utilisés en anesthésie. Ces médicaments sont utilisés pendant une intervention chirurgicale dans le cadre d'une anesthésie générale. Lorsque vous subissez une intervention chirurgicale, il se peut que vos muscles doivent être complètement relâchés. Il sera alors plus facile pour le chirurgien d'effectuer l'opération.

#### Les effets de ce médicament :

Injection de bromure de rocuronium bloque les influx nerveux indiquant aux muscles de bouger. Comme les muscles nécessaires à la respiration se relâchent également, vous aurez besoin d'aide pour respirer (respiration artificielle) durant et après l'intervention, jusqu'à ce que vous puissiez respirer sans aide. À la fin de l'intervention chirurgicale, les effets de Injection de bromure de rocuronium disparaissent graduellement, et vous pourrez commencer à respirer sans aide. Un autre médicament est parfois administré pour accélérer les choses.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ce médicament si vous êtes hypersensible (allergique) au rocuronium, à l'ion bromure ou à tout autre ingrédient de Injection de bromure de rocuronium.

#### L'ingrédient médicamenteux :

Le bromure de rocuronium

#### Les ingrédients non médicamenteux :

Acide acétique, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

#### La présentation

Injection de bromure de rocuronium 10 mg/ mL est une solution aqueuse pour injection intraveineuse seulement. Il est offert en fioles multidoses de 5 mL, en boîtes de 10.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Comme c'est le cas de tous les médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale, ce médicament ne doit être administré que dans un établissement prêt à fournir une réanimation et un maintien des fonctions vitales par des professionnels de la santé formés de façon appropriée et qui connaissent ses actions, caractéristiques et dangers.

Vos antécédents médicaux peuvent influencer la façon dont Injection de bromure de rocuronium vous est administré. Avertissez le médecin si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des états suivants :

- allergie aux relaxants musculaires
- réduction de la fonction rénale ou maladie rénale
- maladie cardiaque ou des valvules cardiaques
- hypertension pulmonaire
- œdème (rétention des liquides, par exemple dans les chevilles)
- vomissements et diarrhée graves récents et utilisation d'un médicament anti-rétention d'eau
- maladie du foie ou de la vésicule biliaire ou réduction de la fonction hépatique

Informez le médecin de tout autre état médical que vous présentez, car cela pourrait changer la façon dont agit Injection de bromure de rocuronium.

#### **Personnes âgées / Enfants**

Injection de bromure de rocuronium peut être utilisé chez les enfants (de la naissance à terme à l'adolescence) et les personnes âgées.

#### **Grossesse et allaitement**

Informez le médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou si vous allaitez.

#### **Conduite et utilisation de machines**

Le médecin vous informera du moment où il sera sécuritaire de conduire et de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses après l'administration de Injection de bromure de rocuronium

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSE

Dites au médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, incluant des médicaments obtenus sans ordonnance. Le médecin pourra ainsi mieux établir la dose de Injection de bromure de rocuronium à vous administrer.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CET MÉDICAMENT

### Posologie habituelle :

Le médecin déterminera la dose. Vous recevrez Injection de bromure de rocuronium avant et(ou) pendant une intervention chirurgicale. La dose habituelle est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilogramme de poids corporel, et l'effet dure environ 30 à 40 minutes. Le médecin peut ajuster la dose au besoin durant l'intervention chirurgicale.

### Méthode et voie d'administration :

Injection de bromure de rocuronium est administré par un professionnel de la santé ayant reçu une formation spéciale. Vous ne devez pas l'administrer vous-même. Injection de bromure de rocuronium est injecté en solution dans une veine. Il est administré en une seule injection ou en perfusion continue.

Seul un professionnel de la santé spécialement formé peut administrer Injection de bromure de rocuronium.

### Surdose :

Comme le personnel médical surveillera votre état durant l'intervention, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de Injection de bromure de rocuronium. Cependant, si c'est le cas, la respiration artificielle sera maintenue jusqu'à ce que vous puissiez respirer par vous-même. Il est possible de contrer les effets d'une surdose de Injection de bromure de rocuronium et d'accélérer votre récupération en vous administrant un médicament qui inverse les effets de Injection de bromure de rocuronium.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas de tous les médicaments, Injection de bromure de rocuronium peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

## APRÈS L'INTERVENTION CHIRURGICALE

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Si vous présentez l'un des effets secondaires graves suivants, vous devez chercher à obtenir un traitement médical d'urgence immédiatement.

- Réactions allergiques (éruption cutanée, enflure du visage, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer)
- Sensation de froid et(ou) de moiteur
- Difficulté à respirer / étouffement / respiration sifflante
- Faiblesse musculaire ou paralysie
- Fréquence cardiaque rapide ou lente
- Fièvre soudaine avec pouls et respiration rapides, et raideur, douleur et faiblesse musculaires

- Convulsions / événements semblables à des convulsions

Si vous présentez l'un des effets secondaires graves suivants, appelez votre médecin ou pharmacien.

- Étourdissements, surtout en vous relevant rapidement
- Tension artérielle élevée ou basse, si mesurée
- Démangeaisons graves
- Augmentation ou réduction de la glycémie, si mesurée
- Jaunisse / coloration jaune de la peau/des yeux

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti suite à la prise de Injection de bromure de rocuronium, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Injection de bromure de rocuronium ne doit être manipulé que par les professionnels de la santé qualifiés.

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez :

**Sandoz Canada Inc.**, au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

145, Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 7K8

ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada inc.

Dernière révision : avril 1, 2015

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr  
**Injection de bromure de rocuronium SDZ**

**Bromure de rocuronium  
10 mg/mL Solution for Injection**

**Stérile**

**Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Injection de bromure de rocuronium SDZ et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Injection de bromure de rocuronium SDZ . Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CET MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Injection de bromure de rocuronium SDZ fait partie d'un groupe de médicaments appelés relaxants musculaires, utilisés en anesthésie. Ces médicaments sont utilisés pendant une intervention chirurgicale dans le cadre d'une anesthésie générale. Lorsque vous subissez une intervention chirurgicale, il se peut que vos muscles doivent être complètement relâchés. Il sera alors plus facile pour le chirurgien d'effectuer l'opération.

**Les effets de ce médicament :**

Injection de bromure de rocuronium SDZ bloque les influx nerveux indiquant aux muscles de bouger. Comme les muscles nécessaires à la respiration se relâchent également, vous aurez besoin d'aide pour respirer (respiration artificielle) durant et après l'intervention, jusqu'à ce que vous puissiez respirer sans aide. À la fin de l'intervention chirurgicale, les effets de Injection de bromure de rocuronium SDZ disparaissent graduellement, et vous pourrez commencer à respirer sans aide. Un autre médicament est parfois administré pour accélérer les choses.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

N'utilisez pas ce médicament si vous êtes hypersensible (allergique) au rocuronium, à l'ion bromure ou à tout autre ingrédient de Injection de bromure de rocuronium SDZ .

**L'ingrédient médicinal :**

Le bromure de rocuronium

**Les ingrédients non médicinaux :**

Acide acétique, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

**La présentation**

Injection de bromure de rocuronium SDZ 10 mg/ mL est une solution aqueuse pour injection intraveineuse seulement. Il est

offert en fioles multidoses de 2,5 mL, en boîtes de 10, de 5 mL, en boîtes de 10 et de 10 mL en boîtes de 10.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

Comme c'est le cas de tous les médicaments utilisés pendant une intervention chirurgicale, ce médicament ne doit être administré que dans un établissement prêt à fournir une réanimation et un maintien des fonctions vitales par des professionnels de la santé formés de façon appropriée et qui connaissent ses actions, caractéristiques et dangers.

Vos antécédents médicaux peuvent influencer la façon dont Injection de bromure de rocuronium SDZ vous est administré. Avertissez le médecin si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des états suivants :

- allergie aux relaxants musculaires
- réduction de la fonction rénale ou maladie rénale
- maladie cardiaque ou des valvules cardiaques
- hypertension pulmonaire
- œdème (rétention des liquides, par exemple dans les chevilles)
- vomissements et diarrhée graves récents et utilisation d'un médicament anti-rétention d'eau
- maladie du foie ou de la vésicule biliaire ou réduction de la fonction hépatique

Informez le médecin de tout autre état médical que vous présentez, car cela pourrait changer la façon dont agit Injection de bromure de rocuronium.

**Personnes âgées / Enfants**

Injection de bromure de rocuronium SDZ peut être utilisé chez les enfants (de la naissance à terme à l'adolescence) et les personnes âgées.

**Grossesse et allaitement**

Informez le médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou si vous allaitez.

**Conduite et utilisation de machines**

Le médecin vous informera du moment où il sera sécuritaire de conduire et de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses après l'administration de Injection de bromure de rocuronium SDZ .

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSE**

Dites au médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, incluant des médicaments obtenus sans ordonnance. Le médecin pourra ainsi mieux établir la dose de Injection de bromure de rocuronium SDZ à vous administrer.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CET MÉDICAMENT**

**Posologie habituelle :**

Le médecin déterminera la dose. Vous recevrez Injection de bromure de rocuronium SDZ avant et(ou) pendant une intervention chirurgicale. La dose habituelle est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kilogramme de poids corporel, et l'effet dure environ 30 à 40 minutes. Le médecin peut ajuster la dose au besoin durant l'intervention chirurgicale.

**Méthode et voie d'administration :**

Injection de bromure de rocuronium SDZ est administré par un professionnel de la santé ayant reçu une formation spéciale. Vous ne devez pas l'administrer vous-même. Injection de bromure de rocuronium SDZ est injecté en solution dans une veine. Il est administré en une seule injection ou en perfusion continue.

Seul un professionnel de la santé spécialement formé peut administrer Injection de bromure de rocuronium SDZ .

**Surdose :**

Comme le personnel médical surveillera votre état durant l'intervention, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de Injection de bromure de rocuronium SDZ . Cependant, si c'est le cas, la respiration artificielle sera maintenue jusqu'à ce que vous puissiez respirer par vous-même. Il est possible de contrer les effets d'une surdose de Injection de bromure de rocuronium SDZ et d'accélérer votre récupération en vous administrant un médicament qui inverse les effets de Injection de bromure de rocuronium SDZ .

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme c'est le cas de tous les médicaments, Injection de bromure de rocuronium SDZ peut causer des effets secondaires chez certaines personnes.

**APRÈS L'INTERVENTION CHIRURGICALE**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Si vous présentez l'un des effets secondaires graves suivants, vous devez chercher à obtenir un traitement médical d'urgence immédiatement.

- Réactions allergiques (éruption cutanée, enflure du visage, de la gorge et des lèvres, difficulté à respirer)
- Sensation de froid et(ou) de moiteur
- Difficulté à respirer / étouffement / respiration sifflante
- Faiblesse musculaire ou paralysie
- Fréquence cardiaque rapide ou lente
- Fièvre soudaine avec pouls et respiration rapides, et raideur, douleur et faiblesse musculaires
- Convulsions / événements semblables à des convulsions

Si vous présentez l'un des effets secondaires graves suivants,

appelez votre médecin ou pharmacien.

- Étourdissements, surtout en vous relevant rapidement
- Tension artérielle élevée ou basse, si mesurée
- Démangeaisons graves
- Augmentation ou réduction de la glycémie, si mesurée
- Jaunisse / coloration jaune de la peau/des yeux

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti suite à la prise de Injection de bromure de rocuronium SDZ , veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Injection de bromure de rocuronium SDZ ne doit être manipulé que par les professionnels de la santé qualifiés.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez :

Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :  
145, Jules-Léger  
Boucherville, (QC), Canada  
J4B 7K8

ou par courriel à : [medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada inc.

Dernière révision : avril 1, 2015