

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
PARTIE III :RENSEIGNEMENTS POUR LECONSOMMATEUR.....	37

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Bromure de rocuronium pour injection

Solution injectable de 10 mg/mL

(50 mg/5 mL et 100 mg/10 mL)

Solution stérile

Bloqueur neuromusculaire squelettique non dépolarisant

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8
CANADA

Date de préparation :

Le 5 mai 2020

N° de contrôle de la présentation : 213553

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
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	19
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	28
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ÉTUDES CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

Pr Bromure de rocuronium pour injection

Solution injectable de 10 mg/mL

(50 mg/5 mL et 100 mg/10 mL)

Solution stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/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'acide acétique glacial et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à environ 4,0.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le bromure de rocuronium pour injection (bromure de rocuronium) est indiqué 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 la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Personnes âgées**.

Enfants (≤ 18 ans) :

Le bromure de rocuronium pour injection est indiqué 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.

Le bromure de rocuronium pour injection n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation pendant l'induction anesthésique à séquence rapide chez les enfants. Pour obtenir de plus amples détails, voir la section **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 la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le bromure de rocuronium pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 le 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 pour injection. 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.

Risque de décès dû à une erreur de médication : L'administration de bromure de rocuronium pour injection entraîne une paralysie pouvant causer un arrêt respiratoire ou la mort. Une telle progression de la paralysie pourrait être plus susceptible de survenir chez les patients à qui le médicament n'est pas destiné. Il convient de confirmer que la sélection du produit est appropriée et d'éviter toute confusion avec les autres solutions injectables présentes aux soins intensifs et dans d'autres contextes cliniques. Si un autre professionnel de la santé doit administrer le produit, il convient de s'assurer que la dose prévue est clairement indiquée sur l'étiquette et qu'elle est clairement communiquée.

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.

Système 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 le bromure de rocuronium pour injection 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/métabolisme

Obésité : Comme les autres bloqueurs neuromusculaires, le bromure de rocuronium pour injection 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 de bromure de rocuronium. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Unité de soins intensifs

Lorsque l'utilisation de bromure de rocuronium pour injection 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 de bromure de rocuronium pour injection 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 pour injection 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 acido-basique 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 indique 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 périopératoires

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 corrigées 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 le bromure de rocuronium pour injection), 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. Le 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 pour injection 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 µg/kg) de bromure de rocuronium. Par conséquent, le bromure de rocuronium pour injection n'est pas recommandé 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 pour injection 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.

Le bromure de rocuronium pour injection ne doit être administré 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. Le bromure de rocuronium pour injection n'est pas recommandé 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 pour injection n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation endotrachéale pendant l'induction à séquence rapide chez les enfants. Le bromure de rocuronium pour injection 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 de bromure de rocuronium et d'anesthésiques généraux pourrait contribuer à prolonger l'intervalle QTc. Ces données laissent également croire 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 de bromure de rocuronium et la prolongation de l'intervalle QTc n'a été observée. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Surveillance par électrocardiogramme et 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 pour injection, 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 études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament provenant d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les patients d'études cliniques nord-américaines (n = 1 137) 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 postcommercialisation 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 ¹	
	Peu fréquent (≥1/1000 and <1/100) / Rare ² (≥1/10 000 and < 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 du tissu sous-cutané		Œdème angioneurotique Urticaire Éruptions cutanées Éruptions cutanées érythémateuses
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Faiblesse musculaire ³ Myopathie attribuable aux corticostéroïdes ³
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

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

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

³ 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 chez les adultes ou les enfants pour évaluer les interactions entre le bromure de rocuronium et les autres médicaments couramment utilisés en anesthésie. Les études cliniques et l'expérience de postcommercialisation 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 postopératoire 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 de 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 du bromure de rocuronium pour injection 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 : β -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 postopératoire 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 pour injection, 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 T₁ 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 pour injection peut entraîner la potentialisation ou l'atténuation de l'effet de bloc neuromusculaire du bromure de rocuronium pour injection.

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

Le bromure de rocuronium pour injection doit être administré uniquement 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, le bromure de rocuronium pour injection ne doit pas être administré 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 bromure de rocuronium pour injection 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 du bromure de rocuronium pour injection afin de surveiller l'effet du médicament, pour déterminer le besoin de doses supplémentaires, et pour confirmer la récupération du bloc neuromusculaire.

Les anesthésiques par inhalation potentialisent les effets de bloc neuromusculaire du bromure de rocuronium pour injection. 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 bromure de rocuronium pour injection 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 bromure de rocuronium pour injection 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.

Risque d'erreur de médication : L'administration accidentelle de bloqueurs neuromusculaires peut entraîner des effets indésirables graves pouvant dans certains cas être fatals. Il est important de conserver le bromure de rocuronium pour injection en s'assurant que le bouchon et l'embout sont intacts afin de réduire les risques de se tromper de médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Généralités).

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/N₂O/O₂. 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 1 200 µg/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/N₂O/O₂. 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/N₂O/O₂, 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/N₂O/O₂, 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 T₁ témoin, produisent une médiane de 12, 17 et 24 minutes de bloc neuromusculaire cliniquement efficace avec une anesthésie par opiacé/N₂O/O₂. 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 T₁ 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 T₁ 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 pour perfusion de bromure de rocuronium pour injection peuvent être préparées en

mélangeant le bromure de rocuronium pour injection 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 des données contrôlées limitées dont on dispose sur l'innocuité et l'efficacité du produit. Le bromure de rocuronium pour injection n'est pas recommandé 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 bromure de rocuronium pour injection 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 µg/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 de 1 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 bromure de rocuronium pour injection 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 µg/kg), administrées une fois que la récupération de T₁ 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 bromure de rocuronium pour injection peut être administrée en bolus de 0,15 mg/kg suivant la réapparition de T₃ chez les enfants de tous les groupes d'âge. Une dose d'entretien de 7 à 10 µg/kg/min peut également être administrée suivant la réapparition de T₂, 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 µg/kg/min), lors d'une récupération de T₁ 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/N₂O/O₂, 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 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

Le bromure de rocuronium pour injection est administré par voie intraveineuse soit par injection en bolus soit par perfusion continue.

Ne pas utiliser le bromure de rocuronium pour injection si la solution contient des particules ou n'est pas limpide.

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, le bromure de rocuronium pour injection 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

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 : Le bromure de rocuronium pour injection, qui a un pH acide (pH de 3,8 à 4,2), ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec des solutions alcalines (p. ex., solutions de barbituriques), ou administré simultanément par perfusion intraveineuse avec la même aiguille. Si le bromure de rocuronium est administré 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 bromure de rocuronium pour injection et celle d'autres médicaments avec lesquels il a été montré que le bromure de rocuronium pour injection est incompatible ou avec lesquels il n'a pas

été établi qu'il était compatible.

Une incompatibilité a été notée lorsque le bromure de rocuronium pour injection 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. Le bromure de rocuronium pour injection est aussi incompatible 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 T₂ 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 la section **SURDOSAGE**).

SURDOSAGE

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

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 pour injection 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.

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.

Pharmacodynamie

Propriétés pharmacodynamiques : La DE₉₅ (dose nécessaire pour supprimer 95 % de la première réponse [T₁] 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 µg/kg) chez l'adulte sous anesthésie par opiacé/N₂O/O₂. La DE₉₅ 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 DE₉₅.

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/N₂O/O₂ (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 ₁ témoin)
Adultes, 18 à 64 ans				
0,45 mg/kg (n = 50)	1,3 [0,8-6,2]	3,0 [1,3-8,2]	22 [12-31]	2,5 [0-25]
0,6 mg/kg (n = 142)	1,0 [0,4-6,0]	1,8 [0,6-13,0]	31 [15-85]	0 [0-9,7]
0,9 mg/kg (n = 20)	1,1 [0,3-3,8]	1,4 [0,8-6,2]	58 [27-111]	0 [0-7]
1,2 mg/kg (n = 18)	0,7 [0,4-1,7]	1,0 [0,6-4,7]	67 [38-160]	0 [0-4]
Personnes âgées, 65 à 78 ans				
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]
Enfants, 3 mois à 1 an				
0,6 mg/kg (n = 17)	-	0,8 [0,3-3]	41 [24-68]	0 [0-0]
0,8 mg/kg (n = 9)	-	0,7 [0,5-0,8]	40 [27-70]	0 [0-3]
1 à 12 ans				
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 T₁ 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 ¹ de 18 à 64 ans		
0,45 (n = 43)	86 %	1,6 [1,0-7,0]
0,6 (n = 51)	96 %	1,6 [1,0-3,2]
Enfants de 3 mois-1 an		
0,6 (n = 18)	100 %	1,0 [1,0-1,5]
Enfants de 1-4 ans		
0,6 (n = 12)	100 %	1,0 [0,5-2,3]

¹ 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 DE₉₅) 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/N₂O/O₂, la durée clinique médiane, c'est-à-dire le temps depuis l'injection de la dose d'entretien à 25 % du T₁ témoin, jusqu'à la récupération à 25 % du T₁ témoin, des doses d'entretien de 0,1, 0,15 et 0,2 mg/kg (100, 150 et 200 µg/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 T₁ 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/N₂O/O₂, 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 à la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Usage en obstétrique : On a administré 0,6 mg/kg (600 µg/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, le bromure de rocuronium pour injection 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 (DE₅₀, environ 0,18 mg/kg [180 µg/kg], DE₉₅, 0,35 à 0,4 mg/kg [350 à 400 µg/kg]) que les adultes, selon une base de mg/kg (µg/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 µg/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 µg/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 T₁, 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 de bromure de rocuronium pour injection 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 T₁ 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 T₃ 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 de Bromure de rocuronium pour injection, 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 deT ₃
Nouveau-nés de la naissance à < 28 jours		
0,45 (n = 5)	1,1 (0,6-2,2)	40,3 (32,5-62,6)
0,6 (n = 10)	1,0 (0,2-2,1)	49,7 (16,6-119,0)
1 (n = 6)	0,6 (0,3-1,8)	114,4 (92,6-136,3)
Nourrissons de 28 jours à ≤ 3 mois		
0,45 (n = 9)	0,5 (0,4-1,3)	49,1 (13,5-79,9)
0,6 (n = 11)	0,4 (0,2-0,8)	59,8 (32,3-87,8)
1 (n = 5)	0,3 (0,2-0,7)	103,3 (90,8-155,4)
Tout-petits de > 3 mois à ≤ 2 ans		
0,45 (n = 17)	0,8 (0,3-1,9)	39,2 (16,9-59,4)
0,6 (n = 29)	0,6 (0,2-1,6)	44,2 (18,9-68,8)
1 (n = 15)	0,5 (0,2-1,5)	72,0 (36,2-128,2)
Enfants de > 2 ans à ≤ 11 ans		
0,45 (n = 14)	0,9 (0,4-1,9)	21,5 (17,5-38,0)
0,6 (n = 37)	0,8 (0,3-1,7)	36,7 (20,1-65,9)
1 (n = 16)	0,7 (0,4-1,2)	53,1 (31,2-89,9)
Adolescents de > 11 ans à ≤ 17 ans		
0,45 (n = 18)	1,0 (0,5-1,7)	37,5 (18,3-65,7)
0,6 (n = 31)	0,9 (0,2-2,1)	41,4 (16,3-91,2)
1 (n = 14)	0,7 (0,5-1,2)	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 T₃ 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 T₁ de 25 à 75 %) a également été prolongé chez les patients cirrhotiques (53 vs 20 min).

Altération de la fonction rénale : Trois études cliniques, chacun dans un même centre, ont été menées 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 du bromure de rocuronium pour injection 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 études cliniques, la surveillance des paramètres hémodynamiques durant la période suivant immédiatement l'administration de bromure de rocuronium pour injection 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 T₂ 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 de bromure de rocuronium pour injection 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 T₂ ou premiers signes de récupération clinique), le bloc neuromusculaire produit par le bromure de rocuronium pour injection 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 du bromure de rocuronium pour injection administré par voie i.v. Les tableaux 5 et 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 du bromure de rocuronium pour injection chez les adultes et les personnes âgées recevant une dose unique de 0,6 mg/kg sous anesthésie par opiacé/N₂O/O₂

	C _{max}	t _{1/2} (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 de bromure de rocuronium pour injection chez les enfants recevant une dose unique de 0,8 mg/kg sous anesthésie par halothane

	C _{max}	t _{1/2} (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 études cliniques dans le cadre desquelles 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 (0,45, 0,6 ou 1,0 mg/kg) 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 de bromure de rocuronium pour injection 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.

	C _{max}	t _{1/2} (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 ¹	s.o.	0,16 ± 0,05 ¹	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

¹ Les différences dans la t_{1/2}β et la C_L 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 du bromure de rocuronium pour injection 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 DE₉₀ était de 9 % dans l'urine et de 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 évoque le rôle important joué par 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 pour injection 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 (± ÉT) de 21,5 (± 3,3) heures, un volume de distribution (apparent) à l'état d'équilibre de 1,5 (± 0,8) L/kg et une clairance plasmatique de 2,1 (± 0,8) mL/kg/min ont été signalés.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Le bromure de rocuronium pour injection doit être réfrigéré (2 °C à 8 °C) jusqu'à son 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 °C à 30 °C.)

Période d'utilisation :

Utiliser toute fiole de bromure de rocuronium pour injection 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 15 °C à 30 °C. 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 la 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

Le bromure de rocuronium pour injection est une solution transparente, d'incolore à une couleur jaune ou orange, pour injection ou perfusion contenant 10 mg/mL de bromure de rocuronium.

Composition

Le bromure de rocuronium pour injection, est une solution stérile non pyrogène, sans agent de conservation. Chaque mL contient :

bromure de rocuronium	10,00 mg
acétate de sodium, trihydraté	2,00 mg
chlorure de sodium	environ 3,3 mg
eau pour injection	quantité suffisante à 1 mL
azote	présent

Le bromure de rocuronium pour injection peut contenir de l'acide acétique glacial et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à environ 4,0.

Conditionnement

Le bromure de rocuronium pour injection (bromure de rocuronium) à 10 mg/mL est offert **dans les formats suivants, en boîtes de 10 :**

SANS AGENT DE CONSERVATION :

FIOLES

Solution offerte dans des fioles de verre clair USP de type I munis de bouchons en caoutchouc gris. Les fioles de 5 mL sont scellées d'un sceau d'aluminium doté d'une rondelle PP de couleur bleu Taxim. Les fioles de 10 mL sont scellées d'un sceau d'aluminium doté d'une rondelle PP de couleur vert foncé.

Les formats peuvent ne pas tous être commercialisés.

Le bouchon de caoutchouc de la fiole ne contient pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

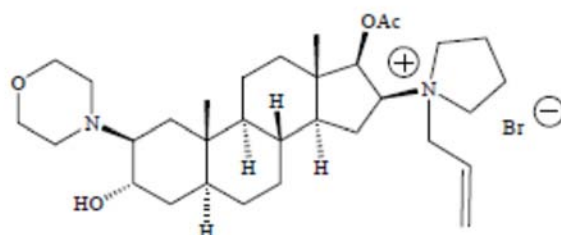
Dénomination commune : bromure de rocuronium

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

Formule moléculaire : $C_{32}H_{53}BrN_2O_4$

Poids moléculaire : 609,68 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Le bromure de rocuronium est une poudre hygroscopique, de couleur blanc cassé à jaune pâle. Aisément soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène et aisément soluble dans l'éthanol anhydre.

pKa : 7,38 à 25 °C.

pH : 8,9 à 9,5 (10 mg/ml, dans une solution exemptée de dioxyde de carbone).

ÉTUDES 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 quant 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 de 36,7 [20,1-65,9] minutes) jusqu'à la réapparition de T₃ 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 **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 postsynaptiques 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, antigonadique, 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 DE₉₀) et les chats (jusqu'à 350 fois la DE₉₀) 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 DE₉₀) et l'autre avec des chats sous anesthésie par halothane (jusqu'à 36 fois la DE₉₀). 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 µg/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.

Mutagénicité

Les résultats de trois tests d'Ames (à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/lame), d'une étude de mutation inversée sur *E. coli* (jusqu'à 5 000 µg/lame), d'une étude *in vitro* de mutation du gène cellulaire des mammifères portant sur des cellules V79 de hamsters chinois (jusqu'à 5 000 µg/mL), d'un test *in vitro* sur les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains (jusqu'à 5 000 µg/mL) et d'un test de micronoyaux *in vivo* fait sur la moelle osseuse de rats (jusqu'à 900 µg/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 périverneuse. La seule observation était celle d'une légère irritation des tissus environnants après l'administration périverneuse.

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/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth.Analg.* 1994,78:318-321.
18. 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.
19. 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.
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. Monographie de produit, ^{Pr}ZEMURON, Merck Canada Inc. N° de contrôle : 220017, date de révision : le 5 novembre 2018.
37. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit : BROMURE DE ROCURONIUM POUR INJECTION; Numéro de contrôle : 224236. Date de révision : le 20 mars 2019.

PARTIE III :RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Bromure de rocuronium pour injection

Solution injectable de 10 mg/mL

(50 mg/5 mL et 100 mg/10 mL)

Solution stérile

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation du bromure de rocuronium pour injection pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux utilisateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur le bromure de rocuronium pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le bromure de rocuronium pour injection 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 :

Le bromure de rocuronium pour injection 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 du bromure de rocuronium pour injection 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 du bromure de rocuronium pour injection.

L'ingrédient médicamenteux est :

Bromure de rocuronium

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide acétique, azote, acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Peut contenir de l'acide acétique glacial et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à environ 4,0.

Les formes posologiques :

Le bromure de rocuronium pour injection est une solution

transparente, incolore ou de couleur jaune ou orange, pour injection ou perfusion, contenant 10 mg/mL de bromure de rocuronium. Il est offert en fioles de 50 mg (10 fioles par boîte) et 100 mg de bromure de rocuronium (10 fioles par boîte).

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 le bromure de rocuronium pour injection 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, p. ex., dans les chevilles)
- vomissements et diarrhée graves récents et utilisation d'un médicament anti-rétention d'eau « pilule à eau »
- maladie du foie ou de la vésicule biliaire ou réduction de la fonction hépatique
- maladies touchant les nerfs ou les muscles

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

Personnes âgées/enfants

Le bromure de rocuronium pour injection 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 du bromure de rocuronium pour injection.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 bromure de rocuronium pour injection à vous administrer.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Le médecin déterminera la dose. Vous recevrez le bromure de rocuronium pour injection 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

Le bromure de rocuronium pour injection est administré par un professionnel de la santé ayant reçu une formation spéciale. Vous ne devez pas l'administrer vous-même. Le bromure de rocuronium pour injection 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 le bromure de rocuronium pour injection.

Surdose :

Comme le personnel médical surveillera votre état durant l'intervention, il est peu probable que vous receviez une dose trop élevée de bromure de rocuronium pour injection. 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 bromure de rocuronium pour injection et d'accélérer votre récupération en vous administrant un médicament qui inverse les effets du bromure de rocuronium pour injection.

Si vous pensez que vous avez reçu trop de bromure de rocuronium pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas de tous les médicaments, le bromure de rocuronium pour injection 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 sévères
- 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. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec le bromure de rocuronium pour injection.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le bromure de rocuronium pour injection ne doit être manipulé que par les professionnels de la santé qualifiés.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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 en savoir plus sur le bromure de rocuronium pour injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); sur le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8
Canada

Date de révision : Le 5 mai 2020