Que contient cette notice ?

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
3. FORME PHARMACEUTIQUE
4. DONNÉES CLINIQUES
4.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
4.3. CONTRE-INDICATIONS
4.4. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS
4.6. FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT
4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES
4.8. EFFETS INDÉSIRABLES
4.9. SURDOSAGE
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES
5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES
5.3. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE
6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
6.1. LISTE DES EXCIPIENTS
6.2. INCOMPATIBILITÉS
6.3. DURÉE DE CONSERVATION
6.4. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION
6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
6.6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Esmeron 50 mg/5 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml d'Esmeron contient 10 mg de bromure de rocuronium comme principe actif.

Excipient(s) à effet notoire:
Sodium inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Esmeron est présenté sous forme de solution injectable pour injection intraveineuse.
pH : 3.8 – 4.2

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Esmeron est indiqué chez des adultes et des patients pédiatriques (des nouveau-nés à terme aux adolescents) comme adjuvant de l'anesthésie générale dans le but de faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction de routine et l'induction d'urgence, et pour assurer la relaxation musculaire générale au cours des interventions chirurgicales. Chez l'adulte, Esmeron est aussi indiqué comme adjuvant en USI (unité de soins intensifs) pour faciliter l'intubation trachéale et la ventilation mécanique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Comme avec tous les autres myorelaxants, Esmeron doit être seulement administré par, ou sous la supervision de cliniciens expérimentés qui connaissent bien l'action et l'utilisation de ce médicament.

Comme avec tous les autres myorelaxants, la posologie d'Esmeron doit être adaptée à chaque patient individuellement. Quand on détermine la dose, on doit tenir compte de la méthode d'anesthésie utilisée et de la durée prévue pour l'intervention chirurgicale, de la méthode de sédation et de la durée prévue pour la ventilation mécanique, des interactions possibles avec d'autres médicaments administrés en même temps et de l'état du malade. Il est recommandé d'utiliser un moniteur neuromusculaire pour évaluer le bloc neuromusculaire et la récupération de la fonction musculaire.

Les anesthésiques par inhalation potentialisent l'action myorelaxante d'Esmeron. Cette potentialisation ne devient cliniquement significative au cours de l'anesthésie que lorsque les anesthésiques par inhalation ont atteint la concentration tissulaire nécessaire à l'interaction. Pour cette raison, lors d'interventions chirurgicales sous anesthésie par inhalation d'une durée supérieure à 1 heure, des doses d'entretien plus faibles d'Esmeron doivent être administrées à intervalles moins fréquents ou le débit de perfusion doit être ralenti (voir rubrique 4.5).

Chez l'adulte, les posologies suivantes sont proposées à titre indicatif pour l'intubation trachéale et pour obtenir une relaxation musculaire satisfaisante en chirurgie de courte à longue durée et pour l'utilisation en USI.

Interventions chirurgicales

Intubation trachéale
La dose standard d'intubation au cours de l'induction de routine de l'anesthésie est de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, après quoi des conditions adéquates d'intubation sont obtenues chez presque tous les patients en moins de 60 secondes.

Pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction d'urgence de l'anesthésie, il est recommandé d'utiliser une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, après quoi des conditions adéquates d'intubation sont obtenues chez presque tous les patients en moins de 60 secondes également. Lorsqu'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel est administrée au cours d'une induction d'urgence de l'anesthésie, il est conseillé d'attendre 90 secondes après l'administration du bromure de rocuronium avant d'intuber le patient. Chez les patientes qui subissent une césarienne, on recommande de n'utiliser qu'une dose de 0,6 mg/kg parce qu'une dose de 1,0 mg/kg n'a pas été étudiée pour ce groupe de patientes.

L'administration du bromure de rocuronium au cours d'une induction d'urgence d'anesthésie chez des patients qui subissent une césarienne est indiquée sous la rubrique 4.6.

Dose d'entretien
La dose d'entretien recommandée est de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, cette dose doit être diminuée jusqu'à 0,075 à 0,1 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel dans le cas d'une anesthésie par inhalation prolongée. Il est préférable d'administrer ces doses d'entretien lorsque la réponse musculaire est revenue à 25 % de la réponse de contrôle ou lorsque 2 à 3 réponses à une stimulation TOF (train de quatre) est présente.

Perfusion continue
En cas d'administration de bromure de rocuronium en perfusion continue, il est conseillé de commencer par une dose initiale de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel en bolus. L'administration en perfusion continue peut ensuite débuter lorsque la réponse musculaire commence à se rétablir. Le débit de la perfusion doit être ajusté de façon à maintenir la réponse musculaire à 10 % par rapport à la valeur de

contrôle ou à conserver 1 à 2 réponses à la stimulation TOF. Chez l'adulte, ceci correspond à un débit de perfusion de 0,3 à 0,6 mg par kg par h et sous anesthésie par inhalation à un débit de perfusion de 0,3 à 0,4 mg par kg par h. Il est recommandé de surveiller en permanence le bloc neuromusculaire étant donné que la quantité exigée varie d'un patient à l'autre et dépend de la méthode d'anesthésie utilisée.

Population pédiatrique
Pour les nouveau-nés à terme (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à 2 mois), les tout-petits (3 à 23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 17 ans), la dose d'intubation recommandée au cours d'une anesthésie de routine et la dose d'entretien sont similaires à celles recommandées chez l'adulte.
Cependant, la durée d'action de l'injection d'une dose d'intubation sera plus longue chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant (2 à 11 ans) (voir rubrique 5.1). En cas de perfusion continue chez les patients pédiatriques, les débits de perfusion sont les mêmes que chez l'adulte, sauf chez l'enfant (2 à 11 ans). Chez l'enfant (2 à 11 ans), des débits de perfusion plus élevés peuvent être nécessaires. Chez l'enfant (2 à 11 ans), les mêmes débits de perfusion initiaux que chez l'adulte sont recommandés, mais ils doivent être ajustés de façon à maintenir la réponse musculaire à 10 % par rapport à la valeur de contrôle ou à conserver 1 à 2 réponses à la stimulation TOF pendant l'acte.
L'expérience avec le bromure de rocuronium en induction à séquence rapide chez les patients pédiatriques est limitée. En conséquence, le bromure de rocuronium n'est pas recommandé pour faciliter l'intubation trachéale au cours d'une induction à séquence rapide chez les patients pédiatriques.

Patients gériatriques et patients souffrant d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale
Au cours de l'induction de routine de l'anesthésie, la dose standard d'intubation pour les patients gériatriques et pour les patients atteints d'une affection hépatique et/ou des voies biliaires et/ou d'une insuffisance rénale est de 0,6 mg par kg de bromure de rocuronium. Pour les patients chez qui une durée d'action prolongée est prévue, une dose de 0,6 mg par kg doit être envisagée pour l'induction d'urgence de l'anesthésie.
Indépendamment de la technique d'anesthésie appliquée, la dose d'entretien recommandée pour ces patients est de 0,075 à 0,1 mg par kg de bromure de rocuronium et le débit de perfusion recommandé est de 0,3 à 0,4 mg par kg par h (voir "Perfusion continue"). (Voir également rubrique 4.4)

Patients en surcharge pondérale et obèses
Chez les patients en surcharge pondérale et les patients obèses (définis comme des patients ayant un poids corporel supérieur d'au moins 30 % à leur poids idéal), les doses doivent être réduites en tenant compte du poids corporel idéal pour le patient.

Utilisation en Unité de Soins Intensifs (USI)

Intubation trachéale
Les recommandations de posologie données pour les interventions chirurgicales sont également valables pour les intubations trachéales.

Posologie destinée à faciliter la ventilation mécanique
Il est recommandé d'administrer en bolus une dose initiale de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, suivi par une perfusion continue dès que la réponse musculaire est revenue à 10 % ou lorsque 1 à 2 réponses à une stimulation TOF est présentes. La posologie doit toujours être adaptée en fonction de l'effet produit chez le patient individuellement. Le débit initial de perfusion recommandé chez l'adulte pour obtenir un bloc neuromusculaire de 80 à 90% (1 à 2 réponses à la stimulation TOF) est de 0,3 à 0,6 mg par kg par h au cours des premières heures de l'administration. Le débit de perfusion doit être diminué au cours des 6 à 12 heures qui suivent, en fonction de la réponse individuelle. Ensuite, les besoins individuels de dosage restent assez constants.

Une variabilité importante des débits de perfusion a été constatée au cours des études cliniques. La vitesse moyenne de perfusion variait de 0,2 à 0,5 mg par kg par h, en fonction de la nature et de la sévérité de l'insuffisance organique, des autres médicaments utilisés et de l'état de chaque patient. Afin de répondre de façon optimale au besoin de chaque patient, il est fortement recommandé d'effectuer un monitorage du bloc neuromusculaire. L'administration pendant 7 jours maximum a été étudiée.

Populations particulières
Aucune donnée ne permet de donner une recommandation de posologie destinée à faciliter la ventilation mécanique chez les enfants et les personnes âgées.

Mode d'administration
Esmeron est administré par voie intraveineuse, en bolus ou en perfusion continue (voir aussi rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administration appropriée et surveillance
Esmeron entraînant une paralysie des muscles respiratoires, il est nécessaire d'avoir recours à une ventilation assistée jusqu'au rétablissement d'une respiration spontanée efficace. Comme avec tous les myorelaxants, il est nécessaire de déterminer au préalable si des difficultés peuvent être attendues lors de l'intubation, en particulier dans le cas d'une induction d'urgence de l'anesthésie. En cas de difficultés d'intubation entraînant la nécessité clinique d'une inversion immédiate du bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, l'utilisation de sugammadex doit être envisagée.

Curarisation résiduelle
Comme avec tous les autres bloquants neuromusculaires une curarisation résiduelle a été rapportée avec Esmeron. Afin d'éviter les complications résultant de cette curarisation éventuelle, il est recommandé d'extuber le patient seulement lorsqu'il s'est suffisamment rétabli du bloc

neuromusculaire. Patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus) ont un risque accru d'un bloc neuromusculaire résiduel. D'autres facteurs qui pourraient causer une curarisation résiduelle après extubation dans la phase post- opératoire (comme l'interaction avec d'autres médicaments ou l'état de santé du patient) doivent être pris également en compte. Dans le cas où il n'est pas utilisé dans la pratique courante, l'utilisation d'un agent d'inversion peut être envisagée, particulièrement dans le cas où une curarisation résiduelle est plus probable de se produire.

Anaphylaxie
Des réactions anaphylactiques peuvent se produire après administration de bloquants neuromusculaires. Des précautions pour le traitement de telles réactions doivent toujours être prises. Une extrême prudence est recommandée en particulier en cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux bloquants neuromusculaires étant donné qu'une hypersensibilité allergique croisée entre bloquants neuromusculaires a été rapportée.

Utilisation de longue durée dans une unité de soins intensifs
En général, des cas de paralysie prolongée et/ou de faiblesse musculaire sont rapportés suite à l'utilisation à long terme de bloquants neuromusculaires en unité de soins intensifs. Pour éviter une prolongation du blocage neuromusculaire et/ou un surdosage, il est fortement recommandé d'effectuer un monitorage du bloc neuromusculaire pendant l'utilisation des myorelaxants. Il est en outre essentiel que les patients reçoivent une analgésie et une sédation adéquates pendant le bloc musculaire. De plus les doses des bloquants neuromusculaires doivent être adaptées pour chaque patient individuellement sur base de l'effet et Esmeron ne doit être administré que par ou sous la supervision d'un médecin expérimenté sur les effets des myorelaxants et sur les techniques appropriées de monitorage de la fonction neuromusculaire.

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

Utilisation avec suxaméthonium
Si suxamethonium est utilisé pour l'intubation, l'administration d'Esmeron doit être postposée jusqu'à ce que le patient soit cliniquement rétabli du bloc neuromusculaire induit par le suxamethonium.

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

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

Les conditions suivantes peuvent influencer les caractéristiques pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques d'Esmeron:

Affections hépatiques et/ou des voies biliaires et insuffisance rénale
L'élimination du rocuronium étant urinaire et biliaire, il doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'affections hépatiques et/ou des voies biliaires cliniquement significatives et/ou d'une insuffisance rénale. Chez ces patients une prolongation de l'action a été observée avec des doses de 0,6 mg par kg de bromure de rocuronium.

Temps de circulation allongé
Les conditions accompagnant un allongement du temps de circulation telles que maladies cardio-vasculaires, sénescence et œdème avec augmentation du volume de distribution peuvent entraîner une augmentation de la durée d'installation du bloc. La durée d'action peut aussi être prolongée par suite d'une clairance plasmatique réduite.

Affections neuromusculaires
Comme tous les autres bloquants neuromusculaires, Esmeron doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients atteints d'affections neuromusculaires ou après une poliomyélite puisque la réponse aux bloquants neuromusculaires peut être considérablement modifiée dans de tels cas. L'importance et la nature de ces modifications peuvent varier considérablement. Chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de syndrome myasthénique (Lambert-Eaton), de faibles doses d'Esmeron peuvent avoir des effets marqués. Dans le cas de ces affections Esmeron doit être titré en tenant compte de la réponse.

Hypothermie
Au cours d'interventions chirurgicales en hypothermie, l'effet bloquant neuromusculaire d'Esmeron est augmenté et la durée d'action est prolongée.

Obésité
Comme les autres bloquants neuromusculaires, Esmeron peut montrer une durée d'action prolongée et avoir un temps de récupération spontané prolongé chez les patients obèses, si les doses administrées sont calculées sur base du poids corporel réel.

Brûlures
Il est établi que les patients souffrant de brûlures développent une résistance aux agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants. Il est recommandé d'adapter la dose en fonction de l'effet du produit.

Conditions pouvant augmenter les effets d'Esmeron
Hypokaliémie (par exemple après des vomissements importants, des diarrhées ou un traitement par diurétiques), hypermagnésémie, hypocalcémie (après transfusion massive), hypoprotéinémie, déshydratation, acidose, hypercapnie et cachexie.

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

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

On a montré que les médicaments suivants modifient l'intensité et/ou la durée d'action des bloquants neuromusculaires non dépolarisants:

Effets des autres médicaments sur l'Esmeron

Augmentation des effets
* Anesthésiques halogénés volatils et éther potentialisent le bloc neuromusculaire de l'Esmeron. L'effet devient apparent seulement avec les doses de maintenance (cfr. Rubrique 4.2). L'inversion du bloc par l'inhibiteur anti cholinestérase peut être également inhibée.
* Doses élevées de thiopental, méthohexital, kétamine, fentanyl, acide gammahydroxybutyrique, étomidate et propofol.
* Administration préalable de suxaméthonium (cfr. Rubrique 4.4)
* L'utilisation concomitante à long terme de corticostéroïdes et d'Esmeron dans l'USI peut résulter en une prolongation de la durée du bloc neuromusculaire ou en une myopathie (cfr.Rubrique 4.4 et 4.8).
* Autres médicaments :

- antibiotiques: aminoglucosides et polypeptides, lincosamide, acylaminopénicilline, tétracycline, doses élevées de métronidazole;
- diurétiques, thiamine, I.M.A.O., quinidine et son isomère la quinine, protamine, alpha-bloquants, sels de magnésium, antagonistes du calcium et sels de lithium, les anesthésiques locaux (lidocaïne i.v. bupivacaine épidural) et l'administration de phenytoine ou d'agents bétabloquants.

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

Diminution des effets
* néostigmine, édrophonium, pyridostigmine, dérivés de l'aminopyridine
* administration antérieure chronique de corticostéroïdes, phénytoïne ou carbamazépine;
* Inhibiteur de protéase (gabexate ulinastatine).
* noradrénaline, azathioprine(effet transitoire et limité seulement), théophylline, chlorure de calcium, chlorure de potassium.

Effets variables
* L'administration des autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants en combinaison avec l'Esmeron peut produire une diminution ou une augmentation du bloc neuromusculaire, dépendant de l'ordre d'administration et de l'agent bloquant neuromusculaire utilisé.
* Le suxamethonium donné après administration de l'Esmeron peut produire un effet d'augmentation ou de diminution de l'effet bloquant neuromusculaire de l'Esmeron.

Effet de l'Esmeron sur les autres médicaments
L'Esmeron combiné à la lidocaïne peut résulter en une induction plus rapide de l'action de la lidocaïne.

Population pédiatrique
Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les interactions mentionnées ci-dessus chez l'adulte ainsi que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (voir rubrique 4.4) doivent également être prises en compte pour la population pédiatrique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données cliniques concernant l'emploi d'Esmeron chez la femme durant la grossesse. Les études sur animaux n'indiquent pas d'effets nocifs sur la grossesse, le développement de l'embryon, du fœtus, de la délivrance ou du développement post-natal.

Esmeron ne peut être administré pendant la grossesse que si le praticien décide que les bénéfices du traitement dépassent les risques.

Césarienne
Esmeron peut être utilisé chez les patientes qui subissent une césarienne lorsqu'aucune difficulté n'est prévue lors de l'intubation et lorsqu'une dose suffisamment élevée d'anesthésique est administrée ou après intubation à l'aide de suxaméthonium. La sécurité de l'administration d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel chez les femmes enceintes qui subissent une césarienne a été établie. Esmeron n'a pas d'effet sur l'indice d'Apgar, le tonus musculaire fœtal ou l'adaptation cardiorespiratoire. A partir d'échantillons de sang provenant du cordon ombilical on a démontré que seules des quantités limitées de bromure de rocuronium passent le placenta, et que ces quantités ne provoquent pas d'effets cliniques indésirables chez le nouveau-né.

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

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

Lactation
On ne sait si Esmeron est excrété dans le lait maternel. Des taux négligeables de bromure de rocuronium ont été décelés dans le lait de rates allaitantes. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects, sur la grossesse, le développement de l'embryon ou du fœtus, la délivrance et le développement post-natal. On ne dispose pas actuellement de données concernant l'utilisation d'Esmeron chez la femme au cours de l'allaitement. Esmeron ne peut être donné aux femmes qui allaitent que si le praticien estime que les bénéfices du traitement dépassent les risques.
Après l'administration d'une dose unique, il est recommandé de suspendre l'allaitement pendant cinq demi-vies d'élimination de rocuronium, c'est à dire pendant 6 heures.

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

Esmeron étant utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale, les mesures de précautions habituelles après une anesthésie générale doivent être prises pour les patients ambulants.

4.8 Effets indésirables

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

	Terme choisi[1]	
	Peu fréquent/rare[2] (<1/100, >1/10 000)	Très rare (<1/10 000)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité Réaction anaphylactique Réaction anaphylactoïde Choc anaphylactique Choc anaphylactoïde
Affections du système nerveux		Paralysie flasque
Affections oculaires		Mydriase[3] Pupilles fixes[3]
Affections cardiaques	Tachycardie	
Affections vasculaires	Hypotension	collapse circulatoire et choc Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Œdème Angioneurotique Urticaire Rash Rash érythémateux
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Faiblesse musculaire[4] Myopathie steroide[4]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inefficacité du médicament Effet du médicament/ réponse thérapeutique diminuée Effet du médicament/ réponse thérapeutique augmentée douleur au site d'injection réaction au site d'injection	Œdème de la face Hyperthermie maligne
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures	bloc neuromusculaire prolongé Retard du rétablissement de l'anesthésie	Complications au niveau des voies respiratoires dues à l'anesthésie

[1] les fréquences des estimations issues des rapports de la surveillance post-marketing et des données de la littérature générale.
[2] les données de la surveillance post-marketing ne peuvent pas donner des chiffres précis sur l'incidence. Pour cette raison, la fréquence de rapportage est divisée en 2 et non 5 catégories.
[3] Dans le cadre d'une augmentation potentielle de la perméabilité ou d'une atteinte à l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE)
[4] après l'utilisation prolongée en USI.

Réactions anaphylactiques

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

Puisqu'il est établi que les bloquants neuromusculaires peuvent provoquer une libération d'histamine, aussi bien au niveau local que systémique, il faut tenir compte, lors de l'administration de ces médicaments, de l'apparition de prurit ou d'érythème au site d'injection et/ou de réactions anaphylactoïdes systémiques, telles que bronchospasmes et modifications cardiovasculaires, par exemple hypotension et tachycardie.

Lors des études cliniques, on n'a constaté qu'une faible augmentation du taux d'histamine plasmatique après administration rapide en bolus d'une dose d'Esmeron de 0,3 à 0,9 mg par kg de poids corporel.

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

Bloc neuromusculaire prolongé
La réaction indésirable la plus fréquente de la classe des agents neuromusculaires non dépolarisants, consiste en une extension de l'action pharmacologique au-delà de la période nécessaire. Cela peut aller de la faiblesse musculaire squelettique à la paralysie musculaire squelettique profonde et prolongée résultant d'une insuffisance respiratoire ou apnée.

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

Réactions locales au site d'injection
Pendant l'induction d'urgence de l'anesthésie, on a rapporté de la douleur lors de l'injection, principalement quand le patient n'a pas complètement perdu connaissance et, en particulier quand le propofol est utilisé comme agent d'induction. Lors des études cliniques, on a rapporté de la douleur lors de l'injection chez 16% des patients qui subissaient une induction d'urgence de l'anesthésie au moyen de propofol et chez moins de 0,5% des patients qui subissaient une induction d'urgence de l'anesthésie au moyen de fentanyl et thiopental.

Population pédiatrique
Dans une méta-analyse portant sur 11 études cliniques dans la population pédiatrique (n = 704) avec le bromure de rocuronium (jusqu'à 1 mg/kg), la tachycardie a été identifiée comme effet indésirable avec une fréquence de 1,4 %.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Dans les cas de surdosage et de prolongation du bloc neuromusculaire, le patient doit être maintenu sous ventilation assistée et sous sédatif. Dans cette situation, il existe deux options pour l'inversion du bloc neuromusculaire : (1) Le sugammadex peut être utilisé pour inverser un bloc intense et profond. La dose de sugammadex à administrer dépend du degré du bloc neuromusculaire. (2) Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (ex: neostigmine, edrophonium, pyridostigmine) peut être utilisé, uniquement après le début de l'inversion spontanée, et doit être administré à dose appropriée.

Lorsque l'administration de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'inhibe pas les effets neuromusculaires d'Esmeron, la ventilation assistée doit être maintenue jusqu'à la restauration de la respiration spontanée. L'administration répétée d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut être dangereuse.

Lors des études sur l'animal, une dépression grave de la fonction cardiovasculaire, susceptible d'aboutir à un arrêt cardiaque, n'a été enregistrée qu'après l'administration d'une dose cumulée de 135 mg par kg de poids corporel.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique (code ATC)

Groupe pharmacothérapeutique: myorelaxants non-dépolarisants, Code ATC: M03AC09

Mécanisme d'action

Esmeron est un bloquant neuromusculaire non dépolarisant ayant une durée d'installation courte, qui possède toutes les propriétés pharmacologiques propres à cette classe de médicaments (curares). Il agit en se fixant, par un phénomène de compétition, sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques de la plaque motrice. Cette action est contrecarrée par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine.

Effets pharmacodynamiques

La DE_{90} (dose nécessaire pour réprimer à 90% la réponse du muscle "twitch", mesurée au niveau du pouce lors de la stimulation du nerf cubital) au cours d'une anesthésie par voie intraveineuse est d'environ 0,3 mg bromure de rocuronium par kg de poids corporel. Chez le nourrisson (28 jours à 2 mois), la DE_{95} est plus faible que chez l'adulte et l'enfant (2 à 11 ans) (respectivement 0,25, 0,35 et 0,40 $mg.kg^{-1}$).

L'injection intraveineuse d'une dose de 0,6 mg d'Esmeron par kg de poids corporel (2 x DE_{90} au cours d'une anesthésie intraveineuse) permet d'obtenir des conditions correctes d'intubation trachéale en moins de 60 secondes chez pratiquement tous les patients; ces conditions sont excellentes chez 80% des patients. A cette même dose, une curarisation propre à n'importe quel type de procédure est obtenue en moins de 2 minutes. A cette dose, la durée d'action clinique (c'est-à-dire le temps nécessaire pour obtenir une récupération spontanée de 25% de la hauteur du twitch de contrôle) est de 30 à 40 minutes.

La durée totale d'action (temps nécessaire pour une récupération de 90% de la hauteur du twitch de contrôle) est de 50 minutes. Après administration d'un bolus de 0,6 mg d'Esmeron par kg de poids corporel, le délai moyen pour que la récupération spontanée passe de 25 à 75% du twitch (index de récupération) est de 14 minutes.

Avec des doses plus faibles d'Esmeron, comprises entre 0,3 et 0,45 mg par kg de poids corporel (1 - 1½ DE_{90}), le bloc survient moins rapidement et sa durée est raccourcie. L'administration de 0,45 mg d'Esmeron par kg de poids corporel permet d'obtenir des conditions d'intubation acceptables après 90 secondes.

Au cours de l'induction d'urgence de l'anesthésie à l'aide de propofol ou de fentanyl/ thiopental, des conditions acceptables d'intubation sont obtenues en moins de 60 secondes chez 93% et respectivement 96% des patients après administration d'une dose de 1,0 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel. Dans ces groupes de patients, les conditions d'intubation sont jugées excellentes dans 70% des cas. La durée d'action clinique de cette dose approche 1 heure, après quoi le bloc neuromusculaire est réversible en toute sécurité. Après administration d'une dose de 0,6 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel, des conditions acceptables d'intubation sont obtenues en moins de 60 secondes chez 81% et 75% des patients qui subissent une induction d'urgence de l'anesthésie à l'aide de propofol et respectivement de fentanyl/thiopental.

Population pédiatrique

Le délai d'action moyen chez le nourrisson et l'enfant (2 à 11 ans) après une dose d'intubation de 0,6 $mg.kg^{-1}$ est légèrement plus court que chez l'adulte. La comparaison entre les groupes d'âge pédiatriques a montré que le délai d'action moyen chez le nouveau-né à terme (0 à 27 jours) et l'adolescent (12 à 17 ans) (1,0 min) est légèrement plus long que chez le nourrisson (28 jours à 2 mois), le tout petit (3 à 23 mois) et l'enfant (2 à 11 ans) (respectivement 0,4, 0,6 et 0,8 min). La durée de la relaxation et le délai de récupération tendent à être plus courts chez l'enfant (2 à 11 ans) que chez le nourrisson (28 jours à 2 mois) et l'adulte. La comparaison entre les groupes d'âge pédiatriques a démontré que le délai moyen de réapparition de T_3 était prolongé chez le nouveau-né à terme (0 à 27 jours) et le nourrisson (28 jours à 2 mois) (respectivement 56,7 et 60,7 min) par rapport au tout petit (3 à 23 mois), à l'enfant (2 à 11 ans) et à l'adolescent (12 à 17 ans) (respectivement 45,4, 37,6 et 42,9 min).
Avec des doses d'Esmeron supérieures à 1,0 mg par kg de poids corporel, les conditions d'intubation ne seront pas améliorées de façon appréciable, mais la durée d'action sera prolongée. Les doses supérieures à 4 x DE_{90} n'ont pas été étudiées. La durée d'action des doses d'entretien de 0,15 mg de bromure de rocuronium par kg de poids corporel peut être légèrement prolongée sous anesthésie à l'enflurane et à l'isoflurane, chez les patients gériatriques et chez les patients avec atteinte hépatique et / ou rénale (environ 20 minutes) par rapport à la durée d'action obtenue chez des patients sans atteinte fonctionnelle des organes excréteurs et sous anesthésie intraveineuse (environ 13 minutes) (voir rubrique 4.2). Aucun effet cumulatif (augmentation progressive de la durée d'action) n'a été observé en cas de répétition des doses d'entretien recommandées.

Après une perfusion prolongée en USI, le temps de rétablissement du rapport de TOF (train de quatre) à 0,7 dépend de la profondeur du bloc neuromusculaire à la fin de la perfusion. Après une perfusion continue de 20 heures ou plus, la durée médiane (série) entre le retour de T_2 à la stimulation TOF et le retour du rapport de TOF à 0,7 est d'environ 1,5 (1 à 5) heures chez les patients sans défaillance multiviscérale (multiple organ failure) et d'environ 4 (1 à 25) heures chez les patients avec défaillance multiviscérale (multiple organ failure).

Chez les patients qui subissent une chirurgie cardiovasculaire, les modifications cardiovasculaires les plus couramment observées lors de l'installation du bloc maximal après administration de 0,6 à 0,9 mg d'Esmeron par kg de poids corporel, sont une légère accélération, cliniquement non significative, de la fréquence cardiaque (atteignant au maximum 9 %) et une élévation de la pression artérielle moyenne (atteignant au maximum 16 %).

Inversion de la relaxation musculaire

L'administration d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, la pyridostigmine ou l'édrophonium antagonise l'action d'Esmeron.

Le sugammadex peut être administré pour une inversion dite de routine (réapparition de T_2 à 1-2 comptes post-tétaniques) ou pour une inversion immédiate (3 minutes après l'administration du bromure de rocuronium). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent être administrés à la réapparition de T_2 ou aux premiers signes de récupération clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse en bolus d'une dose unique de bromure de rocuronium, la concentration plasmatique évolue dans le temps en trois phases exponentielles. Chez les adultes, la demi-vie moyenne d'élimination (intervalle de confiance de 95%) est de 73 (66 à 80) minutes, le volume (apparent) de distribution à l'équilibre est de 203 (193 à 214) ml par kg et la clairance plasmatique s'élève à 3,7 (3,5 à 3,9) ml par kg par min.

Au cours d'études contrôlées, la clairance plasmatique chez des sujets âgés et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale était diminuée, mais sans atteindre la limite de signification statistique pour la plupart de ces études. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, la demi-vie moyenne d'élimination est allongée de 30 minutes et la clairance plasmatique diminuée de 1 ml par kg par min. (Voir rubrique 4.2)

Après perfusion continue pendant une période de 20 heures ou plus destinée à faciliter la ventilation mécanique, la demi-vie moyenne d'élimination est prolongée et le volume (apparent) de distribution à l'équilibre augmenté. Une grande variabilité entre patients a été établie au cours d'études cliniques, en fonction de la nature et du degré de la défaillance multiviscérale (multiple organ failure) et de la condition du patient. Chez les patients souffrant de défaillance multiviscérale (multiple organ failure), la demi-vie moyenne d'élimination (± écart-type) est de 21,5 (±3,3) heures, le volume (apparent) de distribution à l'équilibre de 1,5 (±0,8) l par kg et la clairance plasmatique de 2,1 (±0,8) ml par kg par min.

Le rocuronium est excrété dans les urines et dans la bile. L'excrétion par l'urine est proche de 40% en 12 à 24 heures. Après administration d'une dose de bromure de rocuronium marqué d'un traceur radioactif, l'excrétion du marqueur après 9 jours est en moyenne de 47% dans l'urine et de 43% dans les fèces. Environ 50% du rocuronium est retrouvé sous forme inchangée.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bromure de rocuronium chez les patients pédiatriques (n = 146) âgés de 0 à 17 ans a été évaluée à l'aide d'une analyse de population des données rassemblées de pharmacocinétique issues de deux essais cliniques sous anesthésie au sévoflurane (induction) et à l'isoflurane/protoxyde d'azote (entretien). Il a été montré que tous les paramètres pharmacocinétiques étaient linéairement proportionnels au poids corporel, comme illustré par une clairance similaire ($l.h^{-1}.kg^{-1}$). Le volume de distribution ($l.kg^{-1}$) et la demi-vie d'élimination (h) diminuent avec l'âge (années). Les paramètres pharmacocinétiques des patients pédiatriques types au sein de chaque groupe d'âge sont résumés ci-dessous:

Paramètres PK du bromure de rocuronium chez des patients pédiatriques types					
Paramètre PK	Nouveau-né à terme (0 à 27 jours)	Nourrisson (28 jours à 2 mois)	Tout petit (3 à 23 mois)	Enfant (2 à 11 ans)	Adolescent (11 à 17 ans)
Clairance ($l.h^{-1}kg^{-1}$)	0,293	0,293	0,293	0,293	0,293
Volume de distribution à l'état d'équilibre ($l.kg^{-1}$)	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

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de modèle animal adéquat pour simuler la situation clinique souvent très complexe du patient en USI. C'est pourquoi la sécurité d'Esmeron utilisé pour faciliter la ventilation mécanique en USI a surtout été évaluée sur la base des résultats obtenus au cours d'études cliniques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Esmeron contient les excipients suivants:

- acétate de sodium (pour l'ajustement du pH)
- chlorure de sodium
- acide acétique (pour l'ajustement du pH)
- eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

A l'exception des médicaments mentionnés dans la rubrique 6.6, Esmeron ne peut pas être mélangé à d'autres médicaments.

Si Esmeron est administré par la même ligne de perfusion que d'autres médicaments, il est important que cette ligne de perfusion soit suffisamment rincée (par exemple avec du NaCl à 0,9%) entre l'administration d'Esmeron et celles des médicaments pour lesquels on a démontré l'existence d'une incompatibilité avec Esmeron ou pour lesquels on n'a pas démontré de compatibilité avec Esmeron.

6.3 Durée de conservation

Esmeron a une durée de conservation de 3 ans à condition qu'il soit stocké selon les recommandations indiquées (voir « Précautions particulières de conservation »).

La date mentionnée sur l'emballage et l'étiquette du flacon est la date de péremption; Esmeron peut être utilisé jusqu'à cette date. Esmeron ne contenant aucun agent conservateur, la solution doit être utilisée immédiatement après ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2° et 8°C. Le produit peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30°C pendant 3 mois maximum. Le produit peut être placé dans ou en dehors du réfrigérateur à tout moment pendant la durée de conservation de 36 mois, mais la durée totale de conservation en dehors du réfrigérateur ne doit pas dépasser 3 mois. La période de stockage ne peut excéder la date limite de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 10 ou 12 flacons contenant chacun 50 mg de bromure de rocuronium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des études de compatibilité ont été effectuées avec les solutés de perfusion suivants. Esmeron, en solutions nominales de 0,5 mg/ml et 2,0 mg/ml, est compatible avec: la solution de chlorure de sodium à 0,9%, la solution glucosée à 5%, la solution de chlorure de sodium à 0,9% glucosée à 5%, l'eau stérile pour préparations injectables, la solution de Ringer lactate, l'Haemaccel. L'administration doit débuter immédiatement après le mélange et être terminée dans les 24 heures. Les solutions inutilisées doivent être jetées.

Esmeron peut être injecté dans la tubulure d'une perfusion effectuées avec les solutions des médicaments à usage intraveineux suivants: adrénaline, alcuronium, alfentanil, aminophylline, atracurium, atropine, ceftazidime, céfuroxime, cimétidine, clémastine, clindamycine, clométhiazole, clonazépam, clonidine, danaparoïde, dobutamine, dopamine, déhydrobenzperidol, éphédrine, ergotamine, esmolol, étomidate, fentanyl, flucytosine, gallamine, gentamicine, dextrose 40%, bromure de glycopyrronium, héparine, isoprénaline, kétamine, labétalol, lidocaïne, mannitol 20%, métoclopramide, métoprolol, métronidazole, midazolam, milrinone, morphine, nifédipine, nimodipine, nytroglycérine, noradrénaline, oxytocine, pancuronium, péthidine, pipecuronium, chlorure de potassium, prométhazine, propranolol, ranitidine, salbutamol, carbonate de sodium, nitroprussiate, sufentanyl, suxaméthonium, vécuronium, et vérapramil et également avec géloplasma et thalamonal.

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

MSD Belgium
Boulevard du Souverain 25
B-1170 Bruxelles
Tél: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

BE176522
LU: 2001086270
- 0481952: 10 flacons

Médicament soumis à prescription médicale

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

Date de première autorisation: 09/07/1996
Date de renouvellement de l'autorisation: 16/09/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026