Esmeron

Inhoud van deze bijsluiter

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
3. FARMACEUTISCHE VORM
4. KLINISCHE GEGEVENS
4.1. THERAPEUTISCHE INDICATIES
4.2. DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING
4.3. CONTRA-INDICATIES
4.4. BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK
4.5. INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE
4.6. VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING
4.7. BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN
4.8. BIJWERKINGEN
4.9. OVERDOSERING
5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN
5.1. FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
5.2. FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN
5.3. GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK
6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS
6.1. LIJST VAN HULPSTOFFEN
6.2. GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID
6.3. HOUDBAARHEID
6.4. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN
6.5. AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING
6.6. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN
7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING
10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esmeron 50 mg/5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml Esmeron bevat 10 mg rocuroniumbromide als actief bestanddeel.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke dosis bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Esmeron wordt geleverd als oplossing voor injectie voor intraveneus gebruik.
pH: 3,8-4,2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esmeron is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en pediatrische patiënten (van à terme neonaten tot adolescenten [0 tot 18 jaar]) als adjuvans bij algemene anesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende routine en spoedinductie, en voor het verkrijgen van algemene spierverslapping gedurende chirurgische ingrepen. Bij volwassenen wordt Esmeron ook gebruikt als adjuvans in de Intensieve Zorgen ter vergemakkelijking van tracheale intubatie en kunstmatige beademing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Net zoals voor andere neuromusculair blokkerende stoffen, mag Esmeron enkel toegediend worden door of onder toezicht van een ervaren arts die vertrouwd is met het toedienen en het gebruik van dit geneesmiddel.

Evenals voor alle andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient de dosering van Esmeron in elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anesthesie-methode en de verwachte duur van de ingreep, de wijze van sedering en de verwachte duur van kunstmatige beademing, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend, en de toestand van de patiënt moeten in acht genomen worden bij het bepalen van de dosis. Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie vast te stellen.

Inhalatie-anesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van Esmeron. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie wanneer de inhalatie-anesthetica de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatie-anesthesie die langer duren dan 1 uur, lagere onderhoudsdoses Esmeron met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bij volwassenen kan het volgende doseringsschema dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierverslapping bij kort tot lang durende chirurgische ingrepen en voor gebruik in de Intensieve Zorgen.

Chirurgische ingrepen

Tracheale intubatie
De standaard intubatiedosis tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten.

Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anesthesie wordt 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten. Wanneer een dosering van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht wordt toegepast gedurende spoedinductie van anesthesie, dan wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen. Bij patiënten die een keizersnede ondergaan wordt geadviseerd om alleen een dosering van 0,6 mg per kg te gebruiken, omdat bij deze patiëntengroep een dosering van 1,0 mg per kg niet is onderzocht.

Voor het gebruik van rocuroniumbromide tijdens een spoedinductie van anesthesie bij patiënten die een keizersnede moeten ondergaan, wordt verwezen naar rubriek 4.6.

Onderhoudsdosering
De aanbevolen onderhoudsdosis is 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, bij langdurige inhalatie-anesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075-0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. De onderhoudsdoses kunnen het best worden toegediend wanneer de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld, of wanneer 2 tot 3 responsen op TOF-stimulatie (train of four) aanwezig zijn.

Continue infusie
Bij toediening van rocuroniumbromide door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële bolusdosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. De toediening per continu infuus kan worden begonnen wanneer de spierrespons zich begint te herstellen. De infusiesnelheid dient zodanig te zijn dat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft, of dat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven. Bij volwassenen komt dit overeen met infusie van 0,3-0,6 mg per kg per uur, onder inhalatie-anesthesie met infusie van 0,3-0,4 mg

per kg per uur. Voortdurende monitoring van de neuromusculaire blokkade wordt aanbevolen aangezien de vereiste hoeveelheid van patiënt tot patiënt verschilt en afhankelijk is van de toegepaste anesthesiemethode.

Pediatrische patiënten
Voor neonaten (0-27 dagen), zuigelingen (28 dagen-2 maanden), peuters (3 23 maanden), kinderen (2 11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) zijn de aanbevolen intubatiedosering gedurende routine-anesthesie en de onderhoudsdosering vergelijkbaar met die voor volwassenen.
Bij neonaten en zuigelingen zal de werkingsduur van de enkele intubatiedosis echter langer zijn dan bij kinderen (2-11 jaar) (zie rubriek 5.1).

Voor continue infusie bij pediatrische patiënten, met uitzondering van kinderen (2 11 jaar), is de infusiesnelheid gelijk aan die van volwassenen. Voor kinderen (2-11 jaar) kan een hogere infusiesnelheid nodig zijn. De begindosering voor kinderen (2 11 jaar) is dus gelijk aan die van volwassenen en moet daarna worden aangepast zodat de spierrespons 10 % van de controlewaarde blijft, of totdat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven.

De ervaring met rocuroniumbromide tijdens spoedinductie bij pediatrische patiënten is beperkt. Rocuroniumbromide wordt daarom niet aanbevolen voor vergemakkelijking van tracheale intubatieconditions gedurende spoedinductie bij pediatrische patiënten.
Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie
De standaard intubatiedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Bij patiënten bij wie een verlengde werkingsduur verwacht wordt, dient voor spoedinductie van anesthesie een dosering van 0,6 mg per kg lichaamsgewicht overwogen te worden. Onafhankelijk van de toegepaste anesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosis voor deze patiënten 0,075-0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, en de aanbevolen infusiesnelheid 0,3-0,4 mg per kg per uur (zie Continue infusie en rubriek 4.4)

Patiënten met overgewicht en obesitas
Bij gebruik bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht) dienen de doses te worden verlaagd en te worden berekend uitgaande van een vetvrij lichaamsgewicht.

Gebruik in de Intensieve Zorgen

Tracheale intubatie
Voor tracheale intubatie gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als voor chirurgische ingrepen.

Dosering ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing
Het gebruik van een initiële bolus dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht wordt aanbevolen, gevolgd door een continu infuus zodra de spierrespons zich tot 10% hersteld heeft, of wanneer 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig zijn. De dosering dient altijd aangepast te worden op basis van het effect in de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassenen om 80-90% neuromusculaire blokkade (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) te verkrijgen is 0,3 - 0,6 mg per kg per uur gedurende de eerste uren van toediening. De infusiesnelheid dient verminderd te worden gedurende de daaropvolgende 6 tot 12 uren, afhankelijk van de individuele respons. Hierna blijven de individuele doseringsbehoeften redelijk constant.

Een grote variabiliteit in infusiesnelheden werd gezien in gecontroleerde klinische studies. De gemiddelde infusiesnelheid varieerde van 0,2- 0,5 mg per kg per uur, afhankelijk van de aard en mate van orgaanfalen, bijkomende medicatie en de toestand van de individuele patiënt. Om optimaal aan de behoefte van de individuele patiënt tegemoet te komen, wordt het sterk aanbevolen de neuromusculaire blokkade te monitoren. Toediening gedurende maximaal 7 dagen is onderzocht.

Speciale populaties
Er zijn geen gegevens om een doseringsaanbeveling te geven voor pediatrische en geriatrische patiënten ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing.

Wijze van toediening
Esmeron wordt intraveneus toegediend als bolusinjectie of continu infuus (zie ook rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (rocuronium of het bromide-ion) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Relevante toedieningsweg en bewaking
Aangezien Esmeron een verlamming van de ademhalingsspieren veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend, kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle neuromusculair blokkerende stoffen, dient vooraf beoordeeld te worden of moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een spoedinductie van anesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie resulterend in een klinische noodzaak tot onmiddellijke opheffing van een door rocuroniumbromide geïnduceerde neuromusculaire blokkade, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

Restcurarisatie
Zoals met andere neuromusculair blokkerende stoffen, is restcurarisatie gerapporteerd voor Esmeron. Om complicaties te wijten aan restcurarisatie te voorkomen, wordt het aanbevolen enkel te extuberen nadat de patient voldoende hersteld is van de neuromusculaire blokkade. Geriatrische patiënten (65 jaar en ouder) hebben een verhoogd risico van residuele neuromusculaire blokkade. Andere factoren die restcurarisatie kunnen veroorzaken na extubatie in de post-operatieve fase (zoals geneesmiddeleninteracties of toestand van de patient) moeten ook in overweging

genomen worden. Indien niet gebruikt als onderdeel van een standaard klinische behandeling, moet het gebruik van een antagonist in overweging genomen worden, in het bijzonder in die gevallen waarbij er meer kans is dat restcurarisatie zich voordoet.

Anafylactische reacties kunnen optreden na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen. Voorzorgsmaatregelen ter behandeling van dergelijke reacties dienen altijd te worden genomen. In het bijzonder bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld.

Langdurig gebruik in de Intensieve Zorgen
In het algemeen wordt na langdurig gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen in de Intensieve Zorgen, verlengde paralyse en/of spierzwakte gerapporteerd. Om een mogelijke verlenging van de neuromusculaire blokkade en/of overdosering te voorkomen, wordt het sterk aanbevolen neuromusculaire blokkade te monitoren gedurende het gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen. Het is tevens essentieel dat aan patiënten tijdens musculaire blokkade adequate analgesie en sedering wordt toegediend. Bovendien dienen de doseringen van neuromusculair blokkerende stoffen aangepast te worden op basis van het effect in de individuele patiënt door of onder toezicht van een ervaren arts die vertrouwd is met de werking ervan en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Myopathie na langdurige toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen in de Intensieve zorgen in combinatie met corticosteroïden, werd regelmatig gerapporteerd. Daarom wordt voor patiënten die zowel neuromusculair blokkerende stoffen als corticosteroïden gebruiken, de periode van gebruik van de neuromusculair blokkerende stof zoveel mogelijk beperkt.

Gebruikt met suxamethonium
Indien suxamethonium gebruikt wordt voor intubatie, moet de toediening van Esmeron uitgesteld worden totdat de patient klinisch hersteld is van de neuromusculaire blokkade veroorzaakt door suxamethonium.

Kwaadaardige hyperthermie
Omdat rocuroniumbromide altijd wordt gebruikt met andere geneesmiddelen en omwille van het risico op kwaadaardige hyperthermie tijdens anesthesie, zelfs als er geen veroorzakende factoren aanwezig zijn, moeten artsen zich bewust zijn van de vroege symptomen, bevestigende diagnose en behandeling van kwaadaardige hyperthermie alvorens de anesthesie aan te vatten. Dierstudies hebben aangetoond dat rocuroniumbromide geen oorzaak is van kwaadaardige hyperthermie. Kwaadaardige hyperthermie bij Esmeron werd in zeldzame gevallen waargenomen bij post-marketing surveillance, echter het oorzakelijk verband is niet bewezen.

Hypertensieve crisis bij patiënten met feochromocytoom
Uit postmarketinggegevens zijn gevallen van hypertensieve crisis naar voren gekomen waarbij sprake is van een tijdsverband met toediening van rocuronium aan patiënten met gediagnosticeerd of latent feochromocytoom. Rocuronium moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

De volgende condities kunnen de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van Esmeron beïnvloeden:

Lever- en/of galwegaandoeningen en nierinsufficiëntie
Aangezien rocuronium wordt uitgescheiden in de urine en in de gal, dient Esmeron met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galaandoeningen en/of nierinsufficiëntie. In deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Verlengde circulatietijd
Condities die gepaard gaan met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming met als gevolg een toename van het distributievolume, kunnen de aanvangstijd vertragen. De werkingsduur kan ook verlengd worden als gevolg van een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen
Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient Esmeron met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende stoffen in deze gevallen aanzienlijk gewijzigd kan zijn. De mate en de aard van de wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of het myasthenie-(Eaton-Lambert-) syndroom, kunnen lage doses Esmeron uitgesproken effecten hebben. Bij deze aandoeningen dient Esmeron aangepast te worden op basis van de respons.

Hypothermie
Bij ingrepen waarbij hypothermie wordt toegepast, is het neuromusculair blokkerende effect van Esmeron toegenomen en is de werkingsduur verlengd.

Obesitas
Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen, kan Esmeron een verlengde werkingsduur vertonen en een verlengde spontane hersteltijd bij adipeuze patiënten hebben, indien de toegediende doses berekend worden uitgaande van het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

Brandwonden
Het is bekend dat patiënten met brandwonden een resistentie tegen niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen ontwikkelen. Het is aanbevolen de dosis aan te passen op basis van de respons.

Condities die de effecten van Esmeron kunnen versterken
Hypokaliëmie (bijvoorbeeld na ernstige emesis, diarree, behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidosis, hypercapnie, cachexie.

Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, wijzigingen van de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom, waar mogelijk, worden gecorrigeerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen beïnvloeden:

Effect van andere geneesmiddelen op Esmeron

Versterkt effect
* Gehalogeneerde vluchtige anesthetica en ether versterken de neuromusculaire blokkade van Esmeron. Het effect komt enkel tot uiting met onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Omkering van de blokkade door anticholinesterase inhibitoren kan ook geïnhibeerd worden.
* Hoge doses van: thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gammahydroxyboterzuur, etomidaat en propofol
* Na intubatie met suxamethonium (zie rubriek 4.4)
* Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en Esmeron in de Intensieve Zorgen kan resulteren in een verlengde werking van de neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8) .
* Andere geneesmiddelen:

- antibiotica: aminoglycoside-, lincosamide- en polypeptide-antibiotica, acylamino-penicilline-antibiotica, tetracycline, hoge doses metronidazol
- diuretica, thiamine, MA.O-remmers, kinidine en zijn isomeer kinine, protamine, α-receptor blokkerende stoffen, magnesiumzouten, calciumantagonisten en lithiumzouten, lokale anesthetica (lidocaïne i.v., epiduraal bupivacaïne) en acute toediening van fenytoïne of bètablokkerende agentia.

Recurarisatie werd gerapporteerd na post-operatieve toediening van: aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4)

Verminderd effect
* neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridinederivaten
* voorafgaande chronische toediening van corticosteroïden, fenytoïne of carbamazepine
* Protease-inhibitoren (gabexaat, ulinastatine)
* noradrenaline, azathioprine (slechts een tijdelijk en beperkt effect), theofylline, calciumchloride, kaliumchloride.

Variabel effect
* Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen in combinatie met Esmeron kan de neuromusculaire blokkade verzwakken of versterken, afhankelijk van de manier van toedienen en de neuromusculair blokkerende stof die gebruikt wordt.
* Suxamethonium gegeven na de toediening van Esmeron kan een versterking of vermindering van het neuromusculair blokkerende effect van Esmeron geven.

Effect van Esmeron op andere geneesmiddelen
Esmeron gecombineerd met lidocaïne kan resulteren in een snellere werking van lidocaïne.

Pediatrische patiënten
Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Bij pediatrische patiënten dient ook rekening te worden gehouden met bovengenoemde interacties voor volwassenen en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van deze middelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Esmeron tijdens zwangerschap bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Esmeron mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden toegediend indien de behandelende arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

Keizersnede
Esmeron kan gebruikt worden als deel van een spoedinductie bij patiënten die een keizersnede ondergaan, indien geen moeilijkheden bij intubatie verwacht worden en indien een voldoende hoge dosis anestheticum is toegediend, of na intubatie met suxamethonium. De veiligheid van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht is aangetoond bij zwangeren die een keizersnede hebben ondergaan. Esmeron heeft geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. Uit bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat enkel beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren, welke geen klinische bijwerkingen bij pasgeborenen tot gevolg hebben.

NB: doses van 1,0 mg per kg lichaamsgewicht zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die keizersnede ondergaan. Daarom is enkel een dosis van 0,6 mg per kg lichaamsgewicht aanbevolen bij deze patiëntengroep.

NB: Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de omkering van de neuromusculaire blokkade vertraagd worden of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose werden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient de dosering van Esmeron bij deze patiënten verlaagd te worden en aangepast te worden op basis van de spierrespons.

Borstvoeding
Het is niet bekend of Esmeron uitgescheiden wordt in de moedermelk. Tijdens proeven op ratten zijn onbeduidende hoeveelheden Esmeron teruggevonden in de moedermelk. De resultaten van dierproeven duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnale ontwikkeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Esmeron tijdens het geven van borstvoeding bij de mens. Esmeron mag uitsluitend aan vrouwen die borstvoeding geven, worden toegediend indien de behandelende arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's.
Het is aanbevolen zich na de toediening van een eenmalige dosis te onthouden van de volgende borstvoeding gedurende vijf keer de halveringstijd van de uitscheiding van rocuronium, dat wil zeggen ongeveer 6 uur.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien Esmeron wordt gebruikt als adjuvans bij algemene anesthesie, moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen na een algemene anesthesie getroffen worden bij ambulante patiënten.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende neveneffecten zijn pijn/reactie ter hoogte van de injectieplaats, veranderingen in vitale tekenen en verlengde neuromusculaire blokkade. De meest frequent gerapporteerde ernstige neveneffecten tijdens post-marketing toezicht zijn anafylactische en anafylactoïde reacties en geassocieerde symptomen. Zie ook uitleg onderaan de tabel.

	Standaard term[1]		
	soms/zelden[2] (<1/100, >1/10.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reacties Anafylactoïde reacties Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Slappe verlamming	
Oogaandoeningen		Mydriase[3] Lichtstijve pupillen[3]	
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Warmteopwellingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasmen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Rash Erythemateuze rash	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte[4] Steroïdale myopathie[4]	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Geneesmiddel onwerkzaam Verminderd geneesmiddeleffect/ verminderde therapeutische respons Verhoogd geneesmiddeleffect/ therapeutische respons Pijn ter hoogte van de injectieplaats Reactie ter hoogte van de injectieplaats	Gezichtsoedeem Maligne hyperthermie	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengde neuromusculaire blokkade Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegproblemen als gevolg van de anesthesie	

[1] Frequenties zijn geschat op basis van post-marketing toezichtrapporten en gegevens uit de algemene literatuur.
[2] Post-marketing toezichtgegevens kunnen geen exacte cijfers geven over het optreden. Om die reden werd de gerapporteerde frequentie ingedeeld over 3 in plaats van 5 categorieën.
[3] In de context van een mogelijke toename van de permeabiliteit of een beschadiging van de bloed-hersenbarrière

[4] Na verlengd gebruik op Intensieve zorgen.

Anafylactische reacties
Alhoewel zeer zeldzaam, zijn ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, inclusief Esmeron, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn: bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps, shock), en huidveranderingen (bijv. angioedeem, urticaria). Deze reacties hadden, in sommige gevallen, een fatale afloop. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd rekening mee te houden en de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen.

Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende stoffen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch, dient men er bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds op bedacht te zijn van het optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties, zoals bronchospasmen en cardiovasculaire veranderingen, bv. hypotensie en tachycardie.

In klinische studies is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasmaspiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3-0,9 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht.

Postmarketingmeldingen wijzen op overgevoeligheid voor zowel rocuronium als voor het rocuronium-sugammadexcomplex.

Verlengde neuromusculaire blokkade
De meest voorkomende nevenwerking van de klasse van de niet-depolariserende blokkerende agentia bestaat uit een verlenging van het farmacologisch effect van het geneesmiddel na de vereiste periode. Dit kan leiden tot een verzwakking van het spierstelsel en zelfs tot een verhoogde en verlengde verlamming van de spieren wat kan resulteren in respiratoire insufficiëntie of apneu.

Myopathie
Myopathie werd gerapporteerd na het gebruik van verschillende neuromusculair blokkerende stoffen in de Intensieve Zorgen in combinatie met corticosteroïden (zie rubriek 4.4)

Lokale injectie-reacties
Pijn bij injectie is gerapporteerd gedurende spoedinductie van anesthesie, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol gebruikt wordt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij injectie waargenomen bij 16% van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergingen met propofol en bij minder dan 0,5% van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergingen met fentanyl en thiopental.

Pediatrische patiënten
Een meta-analyse van 11 klinische studies bij pediatrische patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot maximaal 1 mg/kg) toonde aan dat de bijwerking tachycardie voorkwam met een frequentie van 1,4 %.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be - Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade, moet de patiënt beademd en gesedeerd blijven. In deze situatie zijn er twee mogelijkheden voor het opheffen van de neuromusculaire blokkade: (1) Bij volwassenen kan sugammadex worden gebruikt voor het opheffen van een intense (volledige) en diepe blokkade. De toegediende dosering sugammadex hangt af van de intensiteit van de neuromusculaire blokkade.(2) Een acetylcholinesteraseremmer (bijv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex kan worden gebruikt zodra een spontaan herstel is begonnen en dient te worden toegediend in de juiste dosering.

Wanneer de toediening van een acetylcholinesteraseremmende stof geen omkering van de neuromusculaire effecten van Esmeron bewerkstelligt, moet de beademing worden voortgezet tot de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde dosering van een acetylcholinesterase-remmer kan gevaarlijk zijn.

In dierstudies trad ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie, uiteindelijk leidend tot hartfalen, pas op na toediening van een cumulatieve dosis van 135 mg per kg lichaamsgewicht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC code)

Farmacotherapeutische categorie: niet depolariserende spierverslappers, ATC code: M03AC09

Werkingsmechanisme
Esmeron is een niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stof met een korte aanvangstijd. Het heeft alle farmacologische eigenschappen die kenmerkend zijn voor deze klasse van geneesmiddelen (curariform). Het blokkeert competitief de cholinergische nicotinereceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoneerd door acetylcholinesteraseremmers zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

Farmacodynamische eigenschappen
De ED_{90} (dosis die nodig is om een onderdrukking te bewerkstelligen van 90% van de spierrespons van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij intraveneuze anesthesie ongeveer 0,3 mg rocuroniumbromide per kg lichaamgewicht. De ED95 bij zuigelingen (28 dagen-2 maanden), is lager dan bij volwassenen en kinderen (2-11 jaar) (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg.kg-1).

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht (2 x ED_{90} bij intraveneuze anesthesia) kunnen adequate intubatiecondities worden bereikt in bijna alle patiënten, waarbij in 80% van de gevallen de intubatiecondities als excellent worden beoordeeld. Binnen 2 minuten na toediening van deze dosis wordt een algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor elk type procedure. De klinische werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) is bij deze dosis 30-40 minuten.

De totale werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90% van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijdsduur van een spontaan herstel van de spierrespons van 25% tot 75% (recovery index) is na een bolusdosis van 0,6 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht 14 minuten.

Bij lagere doses van 0,3-0,45 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht (1-1$^{1/2}$ ED_{90}) is de aanvangstijd langer en is de werkingsduur korter. Na toediening van 0,45 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt.

Tijdens spoedinductie van anesthesie met propofol of fentanyl/thiopental worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 93% resp. 96% van de patiënten na toediening van een dosis van 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Binnen deze groepen worden in 70% van de gevallen de intubatiecondities als excellent beoordeeld. De klinische werkingsduur van deze dosis benadert 1 uur, waarna het neuromusculaire blok veilig gereverseerd kan worden. Na toediening van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 81% en 75% van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergaan met propofol resp. fentanyl/thiopental.

Pediatrische patiënten
De gemiddelde aanvangstijd bij zuigelingen, peuters en kinderen (2-11 jaar) bij een intubatiedosis van 0,6 mg.kg-1 is iets korter dan bij volwassenen. Vergelijking tussen de pediatrische leeftijdsgroepen liet zien dat de gemiddelde aanvangstijd bij neonaten (0-27 dagen) en adolescenten (12-17 jaar) (1,0 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen (28 dagen-2 maanden), peuters (3 23 maanden) en kinderen (2-11 jaar) (respectievelijk 0,4; 0,6 en 0,8 minuten). De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn gewoonlijk korter bij kinderen (2-11 jaar) dan bij zuigelingen (28 dagen-2 maanden) en volwassenen. Vergelijking tussen de pediatrische leeftijdsgroepen liet zien dat de gemiddelde tijd tot terugkeer van T3 verlengd was bij neonaten (0-27 dagen) en zuigelingen (28 dagen-2 maanden) (respectievelijk 56,7 en 60,7 minuten) in vergelijking met peuters, kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) (respectievelijk 45,5; 37,6 en 42,9 minuten).

Bij doses hoger dan 1,0 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht zullen de intubatiecondities niet wezenlijk verbeteren; de werkingsduur daarentegen zal verlengd zijn. Doses hoger dan 4 x ED_{90} zijn niet onderzocht. De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraananesthesie, bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- en/of nieraandoeningen (ongeveer 20 minuten) wanneer deze wordt vergeleken met die bij patiënten met normaal functionerende uitscheidingsorganen onder intraveneuze anesthesie (ongeveer 13 minuten) (zie rubriek 4.2). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen cumulatie van het effect (toenemende verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

Na langdurig infuus in de Intensieve Zorgen is de tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 afhankelijk van de diepte van de neuromusculaire blokkade aan het einde van het infuus. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de mediane (range) tijd tussen de terugkeer van T_2 op TOF-stimulatie en de terugkeer van een TOF-ratio van 0,7 ongeveer 1,5 (1 – 5) uur in patiënten zonder meervoudig orgaanfalen (multiple organ failure) en 4 (1 – 25) uur in patiënten met meervoudig orgaanfalen (multiple organ failure).

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang tot de maximum blokkade bij doses van 0,6-0,9 mg Esmeron per kg lichaamsgewicht: een kleine en klinisch insignificante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16% van de controlewaarden.

Antagoneren van de spierverslappende werking
Toediening van acetylcholinesteraseremmers zoals neostigmine, pyridostigmine of edrofonium, antagoneert de werking van Esmeron.

Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1 2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van T2), of voor onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T2 of de eerste verschijnselen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van één enkele bolusdosis van rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. In volwassenen is de gemiddelde (95% betrouwbaarheidsinterval) eliminatie halfwaardetijd 73 (66 - 80) minuten, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state-condities is 203 (193 - 214) ml.kg^{-1} en de plasmaklaring bedraagt 3,7 (3,5 - 3,9) ml.kg^{-1}.min^{-1}.

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring in geriatrische patiënten en in patiënten met nierfalen verlaagd, in de meeste studies echter zonder de grens van statistische significantie te bereiken. In patiënten met leverfalen is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd verlengd met 30 minuten en de gemiddelde plasmaklaring is verminderd met 1 ml.kg^{-1}.min^{-1}. (Zie rubriek 4.2).

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd verlengd en het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities vergroot. Een grote variabiliteit tussen patiënten is aangetoond in klinische studies, afhankelijk van de aard en mate van meervoudig orgaanfalen (multiple organ failure) en de toestand van de patiënt. In patiënten met meervoudig orgaanfalen (multiple organ failure) is de gemiddelde (± standaarddeviatie) eliminatie halfwaardetijd 21,5 (± 3,3) uur, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities is 1,5 (± 0,8) l.kg^{-1} en de plasmaklaring is 2,1 (± 0,8) ml.kg^{-1}.min^{-1}.

Rocuronium wordt uitgescheiden via urine en gal. Uitscheiding via urine benadert 40% binnen 12 - 24 uur. Na toediening van een radioactief gelabelde dosis rocuroniumbromide is de uitscheiding van het radiolabel na 9 dagen gemiddeld 47% in urine en 43% in feces. Ongeveer 50% wordt teruggevonden als onveranderd rocuronium.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van rocuroniumbromide bij pediatrische patiënten (n=146) in de leeftijd van 0 tot en met 17 jaar werd geanalyseerd door middel van een populatie-analyse van de gepoolde farmacokinetische datasets van twee klinische studies waarbij anesthesie geïnduceerd werd met sevofluraan en onderhouden werd met isofluraan/distikstofmonoxide. Alle farmacokinetische parameters bleken lineair proportioneel aan lichaamsgewicht, aangetoond door een vergelijkbare klaring (l.uur^{-1}.kg^{-1}). Het verdelingsvolume (l.kg^{-1}) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) verminderen met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van de karakteristieke pediatrische patiënt binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

PK parameters	Leeftijd patiënten				
	À terme neonaten (0-27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen-2 maanden	Peuters (3-23 maanden)	Kinderen (2-11 jaar)	Adolescenten (12-17 jaar)
Cl (l.kg^{-1}.uur^{-1})	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verdelingsvolume (l.kg^{-1})	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{½}\beta$ (uur)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor de meestal zeer complexe klinische situatie van de ICU-patiënt bestaat geen goed diermodel. Daarom is de veiligheid van Esmeron voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing in de Intensieve Zorgen voornamelijk beoordeeld op basis van de resultaten verkregen uit klinische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Esmeron bevat de volgende hulpstoffen:

- natriumacetaat (voor de pH aanpassing)
- natriumchloride
- azijnzuur (voor de pH aanpassing)
- en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Esmeron is fysisch onverenigbaar met oplossingen van de volgende geneesmiddelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximone, erythromycine, famotidine, furosemide, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

Behalve voor die geneesmiddelen vermeld in rubriek 6.6, wordt het niet aanbevolen om Esmeron te mengen met andere geneesmiddelen.

Indien Esmeron wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijvoorbeeld met 0,9% NaCl) tussen toediening van Esmeron en geneesmiddelen waarvoor onverenigbaarheid met Esmeron is aangetoond of waarvoor verenigbaarheid met Esmeron niet is vastgesteld.

6.3 Houdbaarheid

Esmeron heeft een houdbaarheid van 3 jaar, mits bewaard onder de voorgeschreven omstandigheden (zie Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren).

De datum die staat aangegeven op de verpakking en op het etiket van de flacon is de vervaldatum; tot deze datum kan Esmeron gebruikt worden. Aangezien Esmeron geen conserveringsmiddel bevat dient de oplossing direct na opening van de flacon gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Het product kan buiten de koelkast maximaal 3 maanden bewaard worden bij een temperatuur tot 30°C. Het product mag op elk moment tijdens de houdbaarheidstermijn van 3 jaar in en uit de koelkast geplaatst worden, maar de totale bewaartijd buiten de koelkast mag niet langer zijn dan 3 maanden. De bewaartermijn mag de uiterste houdbaarheidstermijn niet overschrijden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos van 10 of 12 injectieflacons die elk 50 mg rocuroniumbromide bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Compatibiliteitsstudies zijn verricht met de onderstaande infusievloeistoffen. Esmeron is in nominale concentraties van 0,5 mg/ml en 2,0 mg/ml verenigbaar met: 0,9% NaCl, 5% glucose, 5% glucose in 0,9% NaCl, steriel water voor injecties, Ringer-lactaatoplossing, Haemaccel. De toediening dient na de menging aansluitend te starten en dient binnen 24 uur te zijn voltooid. Ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

Esmeron kan geïnjecteerd worden in de lijn van een lopend infuus met de oplossingen van de volgende intraveneuze geneesmiddelen: adrenaline, alcuronium, alfentanil, aminophylline, atracurium, atropine, ceftazidime, cefuroxime, cimetidine, clemastine, clindamycine, clomethiazol, clonazepan, clonidine, danaparoïd, dobutamine, dopamine, dehydrobenzperidol, efedrine, ergotamine, esmolol, etomidaat, fentanyl, flucytosine, gallamine, gentamicin, dextrose 40%, glycopyrronium bromide, heparine, isoprenaline, ketamine, labetalol, lidocaïne, mannitol 20%, metoclopramide, metoprolol, metronidazol, midazolam, milrinon, morfine, nifedipine, nimodipine, nitroglycerine, noradrenaline, oxytocine, pancuronium, pethidine, pipecuronium, kaliumchloride, promethazine, propranolol, ranitidine, salbutamol, natriumcarbonaat, nitroprusside, sufentanyl, suxamethonium, vecuronium en verapamil en ook met geloplasma en thalamonal.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD Belgium
Vorstlaan 25
B-1170 Brussel
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE176522

Geneesmiddel op medisch voorschrift

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/07/1996
Datum van laatste verlenging: 16/09/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2026