

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esketiv 5 mg/ml, oplossing voor injectie
Esketiv 25 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Esketiv 5 mg/ml, oplossing voor injectie
Elke ml oplossing voor injectie bevat esketaminehydrochloride equivalent aan 5 mg esketamine.
1 ampul van 5 ml bevat esketaminehydrochloride equivalent aan 25 mg esketamine.
1 ampul van 20 ml bevat esketaminehydrochloride equivalent aan 100 mg esketamine.

Esketiv 25 mg/ml, oplossing voor injectie
Elke ml oplossing voor injectie bevat esketaminehydrochloride equivalent aan 25 mg esketamine.
1 ampul van 10 ml bevat esketaminehydrochloride equivalent aan 250 mg esketamine.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oplossing, kleurloos of licht gekleurd, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esketiv is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en volwassenen.

Esketiv is een anestheticum en wordt gebruikt:

- voor de inductie en onderhoud van algemene anesthesie als aanvulling op andere anesthetica.
- bij kortdurende diagnostische procedures en kleine chirurgische ingrepen die geen ontspanning van de spieren vereisen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Esketiv mag enkel toegediend worden door of onder toezicht van medisch gekwalificeerde anesthesisten of spoedeisendehulpartsen. Er moet uitrusting voorhanden zijn om de vitale functies te garanderen.

Premedicatie: Preoperatief moet atropine of glycopyrrolaat toegediend worden om slijmsecretie te remmen. Benzodiazepinederivaat, zoals midazolam kan als premedicatie (intraveneus of rectaal) gegeven worden om de initiële hyperkinetische circulatie te onderdrukken en de frequentie van angst tijdens het ontwaken te verminderen.

Dosering

De individuele dosisrespons op Esketiv kan variëren, afhankelijk van de dosis, de wijze van toediening, de co-medicatie en de leeftijd van de patiënt. De dosis moet individueel aangepast worden op basis van het klinisch effect.

De aanbevolen dosis Esketiv in combinatie met andere anesthetica is gewoonlijk dezelfde als onderstaand advies. Het gebruik van een ander anestheticum kan mogelijk een dosisverlaging van Esketiv induceren.

Anesthesie:

Intraveneuze toediening

Voor de inductie van anesthesie moet 0,5 – 1,0 mg esketamine/kilogram lichaamsgewicht gebruikt worden. De intraveneuze toediening moet langzaam uitgevoerd worden gedurende 60 seconden. Indien nodig kan in het algemeen elke 10 tot 15 minuten de helft van de dosis gebruikt worden voor het behoud van anesthesie.

Intramusculaire toediening

3,3 – 6,5 mg esketamine/kilogram lichaamsgewicht moet gebruikt worden. Indien nodig kan in het algemeen elke 10 tot 15 minuten de helft van de dosis gebruikt worden voor het behoud van anesthesie.

Bij meerdere letsels (polytrauma) en bij patiënten met een slechte algemene toestand is dosisverlaging vereist.

Leverinsufficiëntie

Als onvoldoende leverwerking is beschreven, moet een dosisverlaging overwogen worden bij patiënten met de diagnose van cirrose of van andere soorten leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De dosis voor subgroepen van pediatrische patiënten van verschillende leeftijden werd onvoldoende onderzocht. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens is het onwaarschijnlijk dat de doseringsschema's significant verschillen tussen volwassenen en kinderen/adolescenten.

Wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of infusie als een oplossing voor injectie of oplossing voor infusie

Voor intramusculaire injectie als oplossing voor injectie

Voor instructies over verdunning van dit geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Esketiv is gecontra-indiceerd:

- bij personen bij wie een stijging van de bloeddruk of de intracraniale druk een ernstig gevaar zou vormen (zie rubriek 4.8).
- bij personen met hoge bloeddruk en proteïnurie (pre-eclampsie) en convulsies (eclampsie), te wijten aan zwangerschap
- als enkel anestheticum bij patiënten met ischemische hartaandoeningen
- wanneer gecombineerd met xanthinederivaten, bv. aminofylline, theofylline (zie rubriek 4.5)
- wanneer gecombineerd met ergometrine (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Esketiv moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met:

- hypovolemie, dehydratatie of een hartaandoening, in het bijzonder een coronaire hartaandoening (bv. congestief hartfalen, myocardischemie en myocardinfarct), vanwege de substantiële toename van zuurstofverbruik door het myocard.
- onstabiele angina pectoris of myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden.
- lichte tot matige hypertensie en tachyarritmie.
- chronische of acute alcoholintoxicatie.
- neurotische trekken of psychiatrisch verleden (bv. schizofrenie en acute psychose) (zie rubriek 4.8).
- acute intermitterende porfyrie (vanwege de mogelijkheid van het uitlokken van een porfyrische reactie).
- hyperthyroïdie of patiënten die schildkliersubstitutie krijgen (verhoogd risico op hypertensie en tachycardie).
- pulmonale of bovenste luchtweginfectie (esketamine versterkt de kokhalsreflex waardoor mogelijk een laryngospasme wordt veroorzaakt).
- situaties waarin het myometrium van de baarmoeder rustig moet zijn (bv: dreigende uterusruptuur, verzakte navelstreng).
- bij patiënten met hartinsufficiëntie.
- bij patiënten met verhoogde intracraniale druk, behalve onder geschikte ventilatie, en patiënten met letsels of ziekten van het centraal zenuwstelsel, aangezien een toename van de druk van de cerebrospinale vloeistof werd gemeld tijdens gebruik van esketamine.
- bij patiënten met verhoogde intra-oculaire druk (bv. glaucoom), penetrerend oogletsel en oogonderzoeken of oogoperatie, waarbij een stijging van de intra-oculaire druk niet gewenst is
- cerebrovasculair accident of hersentrauma
- wanneer hypertensie slecht is bijgesteld of niet wordt behandeld (arteriële hypertensie - systolische/diastolische bloeddruk boven 180/100 mmHg in rust)

Hoge en snelle intraveneuze dosering kan ademhalingsdepressie veroorzaken.

Hoewel de faryngeale en laryngeale reflexen gewoonlijk actief blijven, kan aspiratie (vloeibaar of vast materiaal dat de luchtwegen binnendringt) niet volledig uitgesloten worden. Daarom, en vanwege een mogelijke ademhalingsdepressie met hoge doses of na snelle intraveneuze injectie, moeten de nodige uitrusting en faciliteiten voor intubatie en ventilatie van de patiënt voorhanden zijn.

Profylactische atropine moet gegeven worden om verhoogde speekselsecretie met esketamine te voorkomen.

De inductie van de anesthesie gaat gepaard met incidentele tachycardie, bloeddrukstijging en hartminuutvolume, die terugkeert naar uitgangswaarde binnen 15 minuten na de injectie. De mediane piek van de bloeddrukstijging in klinische studies bedraagt 20 tot 25 procent van de initiële waarden. Afhankelijk van de toestand van de patiënt kan deze bloeddrukstijging beschouwd worden als een bijwerking of als een voordelig effect van esketamine.

Als esketamine ambulant gebruikt wordt, moet de patiënt naar huis vergezeld worden en mag hij geen alcohol drinken gedurende de volgende 24 uur.

Esketamine wordt gemetaboliseerd in de lever en hepatische klaring is vereist voor het beëindigen van de klinische effecten. Afwijkende resultaten van leverfunctietesten die verband houden met het gebruik van esketamine werden gemeld, vooral bij patiënten na langdurig gebruik (> 3 dagen) of na misbruik. Een verlengde werkingsduur kan optreden bij patiënten met cirrose of andere soorten leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet dosisverlaging overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Bij onvoldoende ventilatie is er een reguliere stijging van de intracraniale druk, de intra-oculaire druk en de spiertonus. In zeldzame gevallen kan de huid rood worden. In enkele gevallen kunnen overgevoeligheidsreacties (anafylaxis) optreden. Patiënten in shock kunnen een extra bloeddrukdaling hebben.

Bij diagnostische en therapeutische interventies van de bovenste luchtwegen kan hyperreflexie en laryngospasme optreden, vooral bij kinderen. Ingrepen in de farynx, larynx en bronchiën kunnen mogelijk spierontspanning met kunstmatige ademhaling vereisen.

Bij chirurgische ingrepen waarbij er sprake is van viscerale pijn, moet esketamine aangevuld worden met een spierontspanner, aanvullende pijnstilling, gecontroleerde ventilatie en de toediening van stikstofoxide/zuurstof.

Het effect van niet-depolariserende (bijvoorbeeld pancuronium) en depolariserende (bijvoorbeeld suxamethonium) spierontspanners kan verlengd zijn door het gebruik van esketamine

Continue monitoring van de hartfunctie tijdens een operatie is vereist bij patiënten met hypertensie of hartdecompensatie.

Het risico op psychische reacties tijdens de herstelperiode kan significant verminderd worden door aanvullende toediening van benzodiazepines (zie rubrieken 4.8 en 4.2).

Als esketamine wordt gebruikt bij de patiënt in shock, moeten de principes van shocktherapie (volumesubstitutie, zuurstofvoorziening) overwogen worden. Speciale voorzichtigheid is vereist in ernstige toestanden van shock waarin de bloeddruk moeilijk of helemaal niet gemeten kan worden.

Omdat de behoefte aan aanvullende anesthetica of spierverslappers niet altijd kan worden voorspeld, wordt aanbevolen dat de patiënt 4-6 uur vóór de operatie niet eet of drinkt om aspiratie te voorkomen. Omdat faryngeale reflexen meestal actief blijven, moet mechanische stimulatie van de farynx worden vermeden, tenzij spierverslappers met de juiste aandacht worden gebruikt.

Misbruik en afhankelijkheid

Er werd misbruik van racemische ketamine gemeld. Deze rapporten suggereren dat racemische ketamine een variëteit aan symptomen veroorzaakt, met inbegrip van (maar niet beperkt tot) flashbacks, hallucinaties, dysforie, angst, slapeloosheid of desoriëntatie. Bovendien werden gevallen van cystitis, waaronder hemorragische cystitis en gevallen van hepatotoxiciteit gemeld. Daarom kunnen soortgelijke effecten niet uitgesloten worden na therapeutisch gebruik van esketamine. Afhankelijkheid en tolerantie kunnen ontstaan, in het bijzonder bij personen met een bestaand of een verleden van geneesmiddelenmisbruik of -afhankelijkheid.

Daarom moet het gebruik van esketamine nauwkeurig gemonitord worden en moet het met speciale voorzichtigheid voorgeschreven en toegediend worden.

Langdurig gebruik

Er werden gevallen van cystitis, inclusief hemorragische cystitis gemeld bij patiënten die langdurig racemische ketamine gebruikten (één maand tot verscheidene jaren). Soortgelijke effecten kunnen ook optreden bij misbruik van esketamine. Ook levertoxiciteit werd gemeld bij patiënten met langdurig gebruik (langer dan 3 dagen).

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Dit geneesmiddel bevat 3,2 mg (0,14 mmol) natrium per ml Esketiv 5 mg/ml oplossing voor injectie of 1,2 mg (0,05 mmol) natrium per ml Esketiv 25 mg/ml, oplossing voor injectie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Esketamine kan het effect van gelijktijdig toegediende opioïden verhogen, waardoor een verhoogde CZS- en/of ademhalingsdepressie veroorzaakt kunnen worden.

Contra-indicatie bij gelijktijdige toediening

Xanthinederivaten

Aangezien er klinisch en experimenteel bewijs van een verlaagde convulsiedrempelwaarde is bij de combinatie van theofylline en esketamine, moet de combinatie met theofylline vermeden worden. Onvoorspelbare extensor-type convulsies werden gemeld bij gelijktijdige toediening van deze middelen.

Voorzichtigheid bij gelijktijdige toediening

Uterotonica

Esketamine mag niet gebruikt worden in combinatie met ergometrine.

Neuromusculaire remmers

Esketamine kan het effect van neuromusculaire remmende stoffen (bv. suxametonium en atracurium) versterken en verlengen, waardoor langdurige spierontspanning en/of ademhalingsdepressie veroorzaakt kan worden.

Hypnotica, benzodiazepines, neuroleptica.

Premedicatie met diazepam verlengt de halfwaardetijd van esketamine met versterkte werkzaamheid als gevolg. De combinatie kan een dosisaanpassing vereisen.

Vasopressine

Bij gelijktijdige toediening van esketamine en vasopressine werd een synergetische bloeddrukstijging geobserveerd.

Gehalogeneerde koolwaterstoffen

Anesthetisch effect van gehalogeneerde koolwaterstoffen (bv. isofluraan) is versterkt in combinatie met esketamine. Lagere doses van deze gehalogeneerde koolwaterstoffen kunnen nodig zijn. Gelijktijdige toediening van esketamine en gehalogeneerde koolwaterstoffen kunnen hartaritmieën veroorzaken na de toediening van adrenaline.

Barbituraten, narcotica, inhalatie-anesthetica, alcohol, spierverslappers

Verlengde hersteltijd kan optreden als barbituraten, narcotica en inhalatie-anesthetica gelijktijdig met esketamine gebruikt worden. Gelijktijdig gebruik van esketamine (vooral in hoge doses of wanneer snel toegediend) met gehalogeneerde anesthetica kan het risico op bradycardie, hypotensie of verminderd hartminuutvolume verhogen.

Gelijktijdige toediening van esketamine en andere sedativa (bv. ethanol, fenothiazines, sederende H₁-remmers of spierverslappers) kan de depressie van het CZS versterken en/of het risico op ademhalingsdepressie verhogen. Dosisverlaging van esketamine kan vereist zijn bij gelijktijdige toediening van andere anxiolytica, sedativa en hypnotica.

Sympathomimetica, schildklierhormonen, vasopressine

Patiënten die sympathicomimetica (met directe of indirecte effecten), schildklierhormonen en vasopressine innemen, hebben een groter risico op hypertensie en tachycardie als ze esketamine krijgen.

Antihypertensieve middelen

Gelijktijdig gebruik van antihypertensieve middelen en esketamine verhoogt het risico op hypotensie.

Geneesmiddelen die de enzymactiviteit van CYP3A4 remmen, verlagen gewoonlijk de hepatische klaring, wat verhoogde plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten zoals esketamine kan veroorzaken. Een dosisverlaging van esketamine kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers (bv. itraconazol, fluconazol, claritromycine, erytromycine, verapamil, diltiazem).

Geneesmiddelen die de enzymactiviteit van CYP3A4 induceren, verhogen gewoonlijk de hepatische klaring, wat verminderde plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten zoals esketamine kan veroorzaken. Een dosisverhoging van esketamine kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-induceerders (bv. fenytoïne, carbamazepine, sint-janskruid).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van esketamine bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben toxiciteit op de reproductiviteit getoond (zie rubriek 5.3). Het gebruik van esketamine moet beperkt worden tijdens de zwangerschap en enkel toegediend worden na het overwegen of de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke nadelen voor het kind.

Esketamine passeert de placentabarière en kan ademhalingsdepressie van de pasgeborene veroorzaken als het gebruikt wordt tijdens de bevalling.

Borstvoeding

Esketamine wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar een effect op het kind lijkt onwaarschijnlijk als therapeutische doses gebruikt worden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van esketamine op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Na behandeling met esketamine kan het reactievermogen verminderd zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer alertheid vereist is, bv. bij het besturen van een auto.

Patiënten mogen geen motorrijtuigen besturen of machines bedienen gedurende minstens 24 uur na de toediening van esketamine.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen houden meestal verband met de dosis en de injectiesnelheid en zijn omkeerbaar. Bijwerkingen van het CZS treden vaker op als Esketiv als enkelvoudig anestheticum gegeven wordt.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en vermeld bij behandeling met esketamine. Beschrijving van de frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse- database	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Immuunsysteemaandoeningen			anafylactische reactie	
Psychische stoornissen	abnormale dromen, nachtmerrie, duizeligheid, rusteloosheid			hallucinatie, dysforie, angst, desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	nystagmus, tonisch- clonische bewegingen			
Oogaandoeningen	wazig zien	diplopie, verhoogde		

MedDRA Systeem/orgaanklasse- database	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1 000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
		intra-oculaire druk		
Hartaandoeningen	verhoogde bloeddruk, verhoogde hartslag, tijdelijke tachycardie		bradycardie, aritmie	
Bloedvataandoeningen			hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Verhoogde vasculaire resistentie in de longcirculatie en verhoogde slijmsecretie. Verhoogde zuurstofverbruik, laryngospasme en tijdelijke ademhalingsdepressie. (Het risico op ademhalingsdepressie hangt gewoonlijk af van de dosis en de toedieningssnelheid)			
Maagdarmstelsel- aandoeningen	misselijkheid, braken, speekselhypersecretie			
Lever- en galaandoeningen				afwijkende resultaten van leverfunctietesten, geneesmiddel- geïnduceerde leverschade*
Huid- en onderhuidaandoeningen		erytheem, morbilliforme huiduitslag, exantheem		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pijn op de injectieplaats, huiduitslag op de injectieplaats		

* Na langdurig gebruik (>3 dagen) of geneesmiddelenmisbruik

Als esketamine als enige anestheticum wordt gebruikt, kan tot 30 % van de patiënten dosisafhankelijke responsen hebben in de herstelfase. Ontwaken uit de anesthesie gaat vaak gepaard met levendige dromen, met of zonder psychomotorische activiteit, dat zich kan uiten in nachtmerries of hallucinaties, verwardheid, het ontstaan van delirium (vaak met dissociatief gevoel of gevoel dat men zweeft) en irrationeel gedrag. De incidentie van deze reacties wordt verminderd door combinatie van Esketiv en een benzodiazepinederivaat. Voorbijgaande ademhalingsdepressie, te wijten aan

aandoeningen van het CZS, kan gezien worden bij intraveneuze inductie en is afhankelijk van de dosis en de injectiesnelheid.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klinische tekenen van overdosering zijn convulsies, hartstilstand en ademhalingsdepressie.

Ademhalingsdepressie moet behandeld worden met geassisteerde of gecontroleerde ventilatie tot voldoende spontane ademhaling hersteld is.

Convulsies moeten behandeld worden met intraveneuze diazepam. Als deze behandeling niet het gewenste resultaat geeft, wordt intraveneuze toediening van fenytoïne of thiopental aanbevolen.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemeen anestheticum, ATC code: N01AX14

Esketamine is een snelwerkend anestheticum en analgeticum. Het veroorzaakt dissociatieve anesthesie. Het analgetisch effect treedt op bij doses die lager zijn dan deze vereist voor de dissociatieve anesthesie en blijft langer aanhouden. Deze farmacologische effecten zijn te wijten aan de remming van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptoren door esketamine.

Het ketamine-racemaat bestaat uit de enantiomeren esketamine ((S)-ketamine) en (R)-ketamine. Het analgetisch anesthetisch effect tussen de (R)- en (S)-isomeer staat in een verhouding van 1:4. De werkzaamheid van (S)-ketamine in vergelijking met racemisch ketamine is 1,5:1.

Tijdens de anesthesie met esketamine kunnen tekenen van onderdrukking van de bio-elektrische cerebrale cortexactiviteit, vooral in de frontale gebieden, evenals activatie van de subcorticale structuren gezien worden op het EEG. Omdat de spiertonus behouden blijft of verhoogd is, worden de beschermende reflexen gewoonlijk niet verminderd. De convulsiedrempelwaarde is verlaagd. Tijdens spontane ademhaling kan de druk van de cerebrospinale vloeistof verhoogd zijn, wat voorkomen kan worden door geschikte mechanische ventilatie.

Vanwege het sympathicomimetisch effect, veroorzaakt door esketamine, stijgen de bloeddruk en de hartslag, wat resulteert in een toename van zowel het zuurstofverbruik door het hart als de coronaire circulatie. De vasculaire resistentie wordt nauwelijks beïnvloed door de tegengestelde (reflex)mechanismen.

Na toediening van esketamine werd een matige hyperventilatie gezien zonder significante wijziging van bloedgasspiegels. Esketamine heeft een ontspannend effect op de bronchiale spieren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Esketamine wordt snel geabsorbeerd na intramusculaire toediening. De biologische beschikbaarheid na intramusculaire toediening is 93 %. Ketamine kan in plasma worden gedetecteerd na 4 min, en een piek in plasmaconcentratie binnen 5–30 min na injectie met een t_{max} van 22 min. C_{max} 243 ng/ml na een dosis van 0,5 mg/kg.

Na intraveneuze infusie van 40 mg/uur/70 kg, is de T_{max} 110 min, de C_{max} 305 ng/ml met een AUC van 142 ng*uur/ml.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten is ongeveer 10-30 %. Esketamine heeft een bifasisch plasmaprofiel met een distributiefase die 45 minuten aanhoudt en een distributiehalfwaardetijd van 10-15 minuten, wat klinisch overeenkomt met het anesthetisch effect. Voor een standaard persoon van 70 kg is een centraal distributievolume van 38,7 l/70kg en een perifeer distributievolume van 102 l/70kg waargenomen.

Biotransformatie

Metabolisme van esketamine gebeurt voornamelijk in de lever. Esketamine wordt N-gedemethyleerd en gehydroxyleerd in de cyclohexaanring. CYP2B6 is het voornaamste enzym, verantwoordelijk voor N-demethylering van esketamine tot norketamine. Norketamine wordt verder gedemethyleerd tot dehydronorketamine via CYP2B6. Het is aangetoond dat norketamine 1/3 van de potentie van esketamine heeft.

CYP3A5 en CYP2A6 zijn betrokken bij de hydroxylering van esketamine. De N-gedemethyleerde en dehydroxyleerde metabolieten zijn verder geconjugeerd via UGT en worden uitgescheiden in urine.

Eliminatie

Excretie werd gemeten na intraveneuze toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van esketamine is ongeveer 2,5 uur en 4 uur voor norketamine. Klaring is tussen de 60-147 liter/uur/70kg. Esketamine en zijn metabolieten worden na glucuronidatie in de nieren voornamelijk uitgescheiden in de urine.

Pediatrische patiënten

In 20 kinderen (leeftijd 1-7 jaar) is een C_{max} van 1860 ± 883 ng/ml gevonden na intraveneuze toediening (bolusdosis 2mg/kg gedurende 10 seconden). Het lijkt erop dat er meer norketaminemetabolieten worden gevonden in kinderen.

In een tweede onderzoek (4 kinderen, leeftijd 5-9 jaar) werd gevonden dat er geen significante verschillen in concentraties tussen kinderen en volwassenen waren tijdens het interval tot 3 uur na intraveneuze injectie van 2 mg/kg. De concentraties na 5 uur waren echter kleiner bij kinderen na de i.v. injectie van ketamine en het verschil was significant. Aangetoonde distributievolumes na i.v. injectie waren vergelijkbaar bij de kinderen en volwassenen. Daarentegen was de halfwaardetijd korter (100 versus 153 minuten) en de plasmaklaring groter (16,8 versus 12,6 ml/min/kg) bij kinderen dan bij volwassenen. Dit was ook het geval 5 minuten na i.m. injectie van ketamine (6 mg/kg) in 5 kinderen (4-9 jaar) in vergelijking tot volwassenen na zowel i.v. als i.m. toediening. Deze verschillen waren significant tot maximaal 1 uur na i.v. injectie en i.m. injectie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde studies bij dieren (inclusief primaten) bij doses die resulteerden in lichte tot matige verdoving toonden dat het gebruik van verdovende middelen tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteerde in het verlies van cellen in de ontwikkelende hersenen, wat geassocieerd kan worden met langdurige cognitieve deficiënties. De klinische significantie van deze niet-klinische resultaten is niet gekend.

Bij studies met enkelvoudige en herhaalde intraveneuze toediening waren symptomen van toxiciteit te wijten aan de versterkte farmacodynamische effecten van esketamine.

In vitro- en *in vivo*-studies naar genotoxiciteit leverden geen bewijs van genotoxisch potentieel. Er werden geen langetermijnstudies naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Bij studies naar reproductietoxiciteit werd een verhoogde postnatale mortaliteit tot dag 4 na de partus gevonden in een peri/postnatale studie bij ratten in alle dosisgroepen, wat waarschijnlijk toe te schrijven is aan onvoldoende broedzorg door de moederdieren.

Andere reproductieparameters werden in geen enkele dosisgroep beïnvloed. Zo was er ook geen invloed op de ouders van de F1-generatie en op hun voortplantingsgedrag. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Esketiv is chemisch onverenigbaar met barbituraten en diazepam vanwege neerslagvorming. Daarom mogen deze niet gemengd worden in dezelfde spuit of infusievloeistof.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van openen/verdunding het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Esketiv 5 mg/ml, oplossing voor injectie

- 5 ml (25 mg) in een ampul (glas type I), verpakt in een kartonnen doos van 5, 10, 20, 30, 50, 100 ampullen
- 20 ml (100 mg) in een ampul (glas type I), verpakt in een kartonnen doos van 5, 10, 20, 30, 50, 100 ampullen

Esketiv 25 mg/ml, oplossing voor injectie

- 10 ml (250 mg) in een ampul (glas type I), verpakt in een kartonnen doos van 5, 10, 20, 30, 50, 100 ampullen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Esketiv kan verdund worden met 50 mg/ml (5 %) glucose-oplossing en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride.

Om een oplossing van 0,5 mg/kg esketamine te verkrijgen, moet 10 ml Esketiv 25mg/ml toegevoegd worden aan 500 ml 5 % dextrose- of 0,9 % NaCl-oplossing. Als deze oplossing onder aseptische omstandigheden wordt bereid, kan deze gedurende maximaal 24 uur gebruikt worden, wanneer deze bewaard wordt beneden 25 °C. Als deze oplossing niet onder aseptische omstandigheden wordt bereid, kan deze gedurende maximaal 24 uur gebruikt worden, wanneer deze bewaard wordt tussen de 2-8 °C of gedurende 12 uur als deze bewaard wordt beneden 25 °C. Verdunning van Esketiv 5 mg/ml wordt niet aanbevolen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op abnormale deeltjes of overmatige kleuring vóór toediening. Alleen een heldere, kleurloze of licht gekleurde oplossing die praktisch vrij is van zichtbare deeltjes mag worden gebruikt.

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

Eurocept International BV
Traggans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

Esketiv 5 mg/ml, oplossing voor injectie RVG 121113
Esketiv 25 mg/ml, oplossing voor injectie RVG 121114

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 2018
Datum van eerste verlenging: 5 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.6: 2 mei 2024