SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esketamine 5 mg/ml Focus, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 5 mg esketamine.

1 ampul Esketamine 5 mg/ml Focus 2 ml bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 10 mg esketamine. 1 ampul Esketamine 5 mg/ml Focus 5 ml bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 25 mg esketamine.
1 ampul Esketamine 5 mg/ml Focus 10 ml bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 50 mg esketamine.

Hulpstof met bekend effect:
natrium.

Sterkte	**Hoeveelheid NaCl (mg/ml)**	**Hoeveelheid natrium mg/ml (mmol/ml)**	**Hoeveelheid natrium in mg per ampul en in (mmol/ampul), 1 mmol natrium is 23 mg.**		
			Ampullen		
			2 ml	**5 ml**	**10 ml**
5 mg/ml	7.8 mg/ml	3.1 (0.135)	6.2 mg (0.26)	15.5 (0.67)	31 (1.35)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

De oplossing is helder en kleurloos.

pH 3,5- 4,5
Osmolariteit 275 – 320 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esketamine Focus is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en volwassenen.

Esketamine Focus is een anestheticum en wordt gebruikt:
- voor de inductie en onderhoud van algemene anesthesie als aanvulling bij andere anaesthetica.
- bij kortdurende diagnostische procedures en kleine chirurgische ingrepen die geen spierrelaxatie behoeven.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Esketamine Focus mag enkel toegediend worden door of onder toezicht van medisch gekwalificeerde anesthesisten of spoedeisend hulp artsen. 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 Esketamine 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 Esketamine in combinatie met andere anesthetica is gewoonlijk dezelfde als onderstaand advies. Het gebruik van een ander anestheticum kan mogelijk een dosisverlaging van Esketamine 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
Voor de inductie van anesthesie moet 3,3 – 6,5 mg esketamine/kilogram lichaamsgewicht 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.

Speciale populaties
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.

Voor doseringen die met dit product niet uitvoerbaar zijn, zijn andere sterktes esketamine bevattende geneesmiddelen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten bij wie een stijging van de bloeddruk of de intracraniële druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.8).
- Bij patiënten met hoge bloeddruk en proteïnurie (pre-eclampsie) en convulsies (eclampsie), te wijten aan zwangerschap.
- Als enkel anestheticum bij patiënten met ischemische hartaandoeningen.
- Combinatie met xanthinederivaten, bv. aminofylline, theofylline (zie rubriek 4.5).
- Combinatie met ergometrine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Esketamine 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 tachyaritmie.
- 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).
- Hartinsufficiëntie.
- Verhoogde intracraniële druk, behalve onder geschikte ventilatie, en patiënten met letsel of aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, aangezien een toename van de druk van de cerebrospinale vloeistof werd gemeld tijdens gebruik van esketamine.
- Verhoogde intra-oculaire druk (bv. glaucoom), penetrerend oogletsel en oogonderzoeken of oogoperatie, waarbij een stijging van de intra-oculaire druk niet gewenst is.
- Chronische of acute alcoholintoxicatie.
- Ernstige psychische stoornissen hebben of hebben gehad en een neiging tot hallucineren hebben (zie rubriek 4.8).
- Cerebrovasculair accident of hersentrauma.
- Wanneer hypertensie slecht is bijgesteld of niet wordt behandeld (arteriële hypertensie - systolische/diastolische bloeddruk boven 180/100 mmHg in rust).

Bij hoge dosering en snelle, intraveneuze toediening kan ademhalingsdepressie optreden.
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.

De patiënt dient bij voorkeur nuchter te zijn, maar in spoedgevallen kan Esketamine worden gegeven aan niet nuchtere patiënten.
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.

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

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.

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).

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

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.
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.

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.

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

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

Bepaalde psychische reacties treden minder vaak op als, tijdens het ontwaken, aanraking en geluid worden voorkomen.

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.

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 middel bevat natrium
Esketamine 5 mg/ml ampul bevat 3,1 mg/ml natrium.
Een dosering van 10 ml bevat 31 mg natrium, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximaal dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de precieze hoeveelheid natrium in een ampul zie rubriek 2.

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.

<u>*Contra-indicatie bij gelijktijdige toediening*</u>

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.

Uterotonica
Esketamine mag niet gebruikt worden in combinatie met ergometrine.

<u>*Voorzichtigheid bij gelijktijdige toediening*</u>

Sympathicomimetica, 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.

Hypnotica, benzodiazepines, neuroleptica
Door combinatie met hypnotica, benzodiazepines of neuroleptica worden de bijwerkingen beperkt, maar wordt tevens de duur van de werkzaamheid van esketamine verlengd.

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

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 H_1-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.

Gehalogeneerde koolwaterstoffen
Anesthetisch effect van gehalogeneerde koolwaterstoffen (bv. isofluraan, desfluraan, sevofluraan) 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.

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.

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

CYP3A4-induceerders
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).

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 placentabarrière 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 Esketamine Focus als enkelvoudig anestheticum gegeven wordt.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en vermeld bij behandeling met Esketamine Focus. Beschrijving van de frequentie: Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥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 (≥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)**
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie.	
Psychische stoornissen	Reacties tijdens de recovery[1]. Hieronder vallen levendige dromen, waaronder nachtmerries, duizeligheid en motorieke onrust[2].			Hallucinatie, dysforie, angst, desoriëntatie.
Zenuwstelselaandoeningen		Tonische en klonische bewegingen, die op convulsies lijken (als gevolg van toegenomen spiertonus) en nystagmus.		
Oogaandoeningen	Wazig zien.	Diplopie, toename van de intraoculaire druk.		
Hartaandoeningen	Verhoogde bloeddruk, verhoogde hartslag, tijdelijke tachycardie.		Aritmie en bradycardie.	
Bloedvataandoeningen			Hypotensie (speciaal in verband met circulatoire shock).	

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).			
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, speekselhypersecretie.			
Lever- en gal aandoeningen				Afwijkende resultaten van leverfunctietesten, geneesmiddel-geïnduceerde leverschade[3].
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem, morbilliforme huiduitslag, exantheem.		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats, huiduitslag op de injectieplaats.		

[1] *Wanneer esketamine als enig anestheticum wordt gebruikt, kunnen tot 30% van de patiënten dosisafhankelijke reacties in de recovery-fase vertonen.*
[2] *De incidentie van deze verschijnselen kan grotendeels worden beperkt door toediening van een benzodiazepine.*
[3] *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 Esketamine Focus 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

De klinische symptomen van overdosering zijn convulsies, cardiale aritmie en ademhalingsdepressie.

Ademhalingsdepressie moet behandeld worden met ondersteuning van de ademhaling of gecontroleerde beademing totdat de spontane ademhaling voldoende hersteld is.

Convulsies moeten worden behandeld met intraveneuze toediening van diazepam. Indien de behandeling met diazepam onvoldoende respons geeft, wordt de toediening van fenytoïne of thiopental aanbevolen.

Er is momenteel geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemene anaesthetica
ATC-code: N01A X14

Esketamine is een snel werkend anaestheticum en analgeticum. Het veroorzaakt een 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

In tegenstelling tot de farmacodynamische effecten komen de farmacokinetische eigenschappen van de enantiomeren van ketamine zeer overeen. Er is geen, of slechts een zeer gering, verschil in de farmacokinetiek van esketamine en racemisch ketamine.

De farmacokinetiek van ketamine is lineair over een dosis range van 0,125-2,5 mg/kg na IV toediening en een dosis range van 0,25-0,5 mg/kg na IM toediening.

Absorptie
Na intraveneuze toediening vertoont de (S)-ketamine-concentratie-tijdcurve een initiële stijging (alpha fase) met een halfwaardetijd van 10 - 15 minuten. Deze eerste fase correspondeert klinisch met het anesthetische effect van (S)-ketamine.
Esketamine kan zowel intraveneus als intramusculair worden toegediend. Bij een intraveneuze bolusdosering van 2.5 mg/kg duurt de distributiefase 45 minuten, met een halfwaardetijd van 10-15 minuten. Bij intramusculaire toediening treden maximale plasmaconcentraties op, afhankelijk van de dosering, tussen 5 en 30 minuten na toediening. De plasma (S)-ketamine piekconcentratie na een intramusculaire dosering van 0.5 mg/kg (S)-ketamine bedraagt ongeveer 0.14 µg/ml na 25 minuten. De biologische beschikbaarheid van i.m. toegediend (S)-ketamine bedraagt 90%.

Distributie
Ketamine wordt snel gedistribueerd naar goed doorbloede weefsels (b.v. hart, longen en hersenen), gevolgd door spieren en perifere weefsels, en uiteindelijk vet.

De werking wordt beëindigd door een combinatie van herdistributie van (S)-ketamine vanuit de hersenen naar de perifere weefsels en door hepatische biotransformatie tot 4 metabolieten, waarvan metaboliet I (norketamine) een activiteit heeft welke 1/3 is van die van de moedersubstantie. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 47%.

Biotransformatie
De eliminatiehalfwaardetijd van (S)-ketamine bedraagt ongeveer 2,5 uur, die van metaboliet I ongeveer 4 uur. CYP3A4 enzym is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor ketamine N- demethylering naar norketamine (metaboliet I) in menselijke levermicrosomen. CYP2B6 en CYP2C9 hebben een beperkte bijdrage aan dit proces.

Eliminatie
(S)-ketamine en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk renaal uitgescheiden.

Pediatrische patiënten
In 20 kinderen (leeftijd 1-7 jaar) is een Cmax 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 EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Esketamine 5 mg/ml Focus:
Natriumchloride,
Zoutzuur (E507) (voor pH-aanpassing),
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing),
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Esketamine Focus 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 vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

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.

Esketamine 5 mg/ml Focus ampullen, uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Na verdunning:
De aangetoonde chemische en fysische stabiliteit na bereiding is 48 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien de verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal mag dit niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Esketamine 5 mg/ml Focus:
- beschikbaar in helder glazen OPC-ampul (One-point-cut) en een groen en witte ring met 2, 5 of 10 ml oplossing voor injectie/infusie.
- een kartonnen doos bevat 1, 5 10, 15, 20, 25, 30 en 50 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Esketamine Focus mag ook verder worden verdund tot een concentratie van niet meer dan 0,5 mg/ml, aangezien dit de maximale verdunning is waarvoor data beschikbaar is.

Esketamine Focus kan worden verdund met:
- Natriumchloride-oplossing 9 ml/ml (0,9 %)
- Glucose-oplossing 50 mg/ml (5 %)

2 ml ampul: om een oplossing bevattende 0,5 mg esketamine per ml te maken, voegt men 2 ml van de Esketamine Focus oplossing toe aan 20 ml 5% glucose of 0,9% natriumchloride-oplossing.

5 ml ampul: om een oplossing bevattende 0,5 mg esketamine per ml te maken, voegt men 5 ml van de Esketamine Focus oplossing toe aan 50 ml 5% glucose of 0,9% natriumchloride-oplossing.

10 ml ampul: om een oplossing bevattende 0,5 mg esketamine per ml te maken, voegt men 10 ml van de Esketamine Focus oplossing toe aan 100 ml 5% glucose of 0,9% natriumchloride-oplossing.

Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring vóór toediening, voor zover de oplossing en de verpakking dit toelaten. De oplossing mag niet gebruikt worden als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes gezien worden.

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDELBRENGEN

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDELBRENGEN

Esketamine 5 mg/ml Focus, oplossing voor injectie RVG 126328

9 DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2024.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 13 maart 2025