

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 1/14</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml Esmeron bevat 10 mg rocuroniumbromide.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.  
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 algehele anesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende routine-inductie en voor het verkrijgen van algemene spierverslapping gedurende chirurgische ingrepen. Bij volwassenen wordt Esmeron ook gebruikt ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie en als adjuvans op de Intensive Care ter vergemakkelijking van tracheale intubatie en kunstmatige beademing.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals geldt voor andere neuromusculair blokkerende middelen, mag Esmeron uitsluitend worden toegediend door, of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking en het gebruik van deze middelen.

Evenals voor alle andere neuromusculair blokkerende middelen, dient de dosering van Esmeron voor elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anesthesiemethode 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 worden genomen 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 kunnen de volgende doseringsaanbevelingen dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierverslapping bij kort- tot langdurende chirurgische ingrepen en voor gebruik op de Intensive Care.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 2/14</b>

## Chirurgische ingrepen

### Tracheale intubatie

De standaardintubatiedosis tijdens routine-inductie van anesthesie is  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt bij bijna alle patiënten. Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anesthesie wordt  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt bij bijna alle patiënten. Wanneer een dosering van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide wordt toegepast gedurende spoedinductie van anesthesie, dan wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

### Sectio caesarea

Doseringen van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren, welke geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg hebben.

Doseringen van  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die sectio caesarea ondergaan.

### Hogere dosering

Mocht er reden zijn voor de keuze van een hogere dosering: aan patiënten zijn initiële doseringen tot  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide gegeven zonder dat nadelige cardiovasculaire effecten zijn waargenomen. Het gebruik van een hogere dosering verkort de aanvangstijd en verlengt de werkingsduur (zie rubriek 5.1).

### Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide; bij langdurige inhalatie-anesthesie dient deze te worden verlaagd tot  $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide. 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 'train-of-four' (TOF)-stimulatie aanwezig zijn.

### Continue infusie

Bij toediening van rocuroniumbromide door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële bolusdosis van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide. De toediening per continue 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 onder intraveneuze anesthesie komt dit overeen met een infusiesnelheid van  $0,3\text{-}0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , en onder inhalatie-anesthesie met een infusiesnelheid van  $0,3\text{-}0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . 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 (zie rubriek 5.1).

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 3/14</b>

Voor continue infusie bij pediatrische patiënten, met uitzondering van kinderen (2-11 jaar), is de infusiesnelheid gelijk aan die van volwassenen. Voor kinderen in de leeftijd van 2 t/m 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 dat 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 intubatiecondities gedurende spoedinductie bij pediatrische patiënten.

#### Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen

De standaardintubatedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen tijdens routine-inductie van anesthesie is  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide. Bij patiënten waarbij een verlengde werkingsduur wordt verwacht, dient voor spoedinductie van anesthesie een dosering van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  te worden overwogen. Ongeacht de toegepaste anesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosering voor deze patiënten  $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide, en de aanbevolen infusiesnelheid  $0,3\text{-}0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (zie: 'Continue infusie' en ook rubriek 4.4).

#### Patiënten met overgewicht en obesitas

Bij gebruik bij patiënten met overgewicht of 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 ideaal lichaamsgewicht.

### **Gebruik op de Intensive Care**

#### Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als voor chirurgische ingrepen.

#### Onderhoudsdosering

Het gebruik van een initiële bolusdosis van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide 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 te worden aangepast op basis van het effect bij de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassenen om 80-90 % neuromusculaire blokkade (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) te verkrijgen is  $0,3\text{-}0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  gedurende het eerste uur van toediening. De infusiesnelheid dient te worden verminderd gedurende de daaropvolgende 6 tot 12 uren, afhankelijk van de individuele respons. Hierna blijven de doseringsbehoeften redelijk constant.

Een grote variabiliteit in infusiesnelheden werd gezien in klinische studies. De gemiddelde infusiesnelheid varieerde van  $0,2\text{-}0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , 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 sterk aanbevolen de neuromusculaire transmissie te monitoren. Toediening gedurende maximaal 7 dagen is onderzocht.

#### Speciale populaties

Esmeron wordt niet aanbevolen voor de vergemakkelijking van kunstmatige beademing bij pediatrische en geriatrische patiënten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 4/14</b>

## Wijze van toediening

Esmeron wordt intraveneus toegediend als bolusinjectie of continu-infuus (zie rubriek 6.6).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rocuronium of het bromide-ion of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien rocuroniumbromide een verlamming van de ademhalingspijpen veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle spierverslappers, 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.

Zoals geldt voor andere neuromusculair blokkerende middelen, is restcurarisatie gerapporteerd bij gebruik van rocuroniumbromide. Om complicaties voortvloeiend uit restcurarisatie te voorkomen, wordt aanbevolen om alleen te extuberen nadat de patiënt voldoende is hersteld van het neuromusculaire blok. Geriatrische patiënten (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op een restneuromusculair blok. Andere factoren die restcurarisatie zouden kunnen veroorzaken na extubatie in de postoperatieve fase (zoals geneesmiddelinteracties of de toestand van de patiënt) dienen ook in overweging te worden genomen. Indien sugammadex of een andere antagonist (bijv. een acetylcholinesteraseremmer) niet standaard wordt toegepast, dient het gebruik hiervan overwogen te worden, vooral in die gevallen waar het waarschijnlijk is dat restcurarisatie zal optreden.

Anafylactische reacties kunnen optreden na toediening van neuromusculair blokkerende middelen. Voorzorgsmaatregelen ter behandeling van dergelijke reacties dienen altijd te worden genomen. In het bijzonder bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende middelen is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende middelen is gemeld. Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende middelen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie als systemisch, dient men bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van systemische histaminoïde (anafylactische) reacties. 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.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of spierzwakte na langdurig gebruik van spierverslappers op de Intensive Care gemeld. Om een mogelijke verlenging van neuromusculaire blokkade en/of overdosering te helpen voorkomen, wordt het sterk aanbevolen neuromusculaire blokkade te monitoren gedurende het gebruik van spierverslappers. Het is ook essentieel dat aan de patiënten tijdens neuromusculaire blokkade adequate analgesie en sedering worden toegediend. Bovendien dienen de doseringen te worden aangepast op basis van het effect bij de individuele patiënt door of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking van spierverslappers en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Na langdurig gebruik van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen in combinatie met corticosteroiden op de Intensive Care is frequent myopathie gemeld. Daarom moet de

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 5/14</b>

periode van gebruik van spierverslappers zoveel mogelijk worden beperkt bij patiënten die zowel spierverslappers als corticosteroiden krijgen.

Als suxamethonium wordt gebruikt voor de intubatie, is het aan te raden dat rocuroniumbromide pas wordt toegediend als de patiënt is hersteld van de neuromusculaire blokkade van suxamethonium.

Omdat rocuroniumbromide altijd gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen en vanwege het risico op maligne hyperthermie gedurende anesthesie, zelfs in afwezigheid van bekende inductiefactoren, moeten artsen bekend zijn met de vroege symptomen, bevestigende diagnose en behandeling van maligne hyperthermie voorafgaand aan de anesthesie. Dierstudies laten zien dat rocuroniumbromide geen inductiefactor is voor maligne hyperthermie. Zeldzame gevallen van maligne hyperthermie met Esmeron zijn gemeld gedurende post-marketing-surveillance, echter het oorzakelijk verband is niet bewezen.

### **De volgende aandoeningen kunnen de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rocuroniumbromide beïnvloeden:**

#### Lever- en/of galwegaandoeningen en nierfalen

Aangezien rocuronium wordt uitgescheiden in de urine en de gal, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen. In deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide.

#### Verlengde circulatietijd

Aandoeningen waarbij een verlengde circulatietijd voorkomt, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming gepaard gaande met een toename van het verdelingsvolume, kunnen een latere aanvang van werking veroorzaken. De werkingsduur kan ook verlengd zijn vanwege een verlaagde plasmaklaring.

#### Neuromusculaire aandoeningen

Evenals andere neuromusculair blokkerende middelen dient rocuroniumbromide met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende middelen 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 myasthenisch (Eaton-Lambert-) syndroom, kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben. Bij deze aandoeningen dient rocuroniumbromide getitreerd te worden afhankelijk van de respons.

#### Hypothermie

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

#### Obesitas

Evenals andere neuromusculair blokkerende middelen kan rocuroniumbromide bij obese patiënten een verlengde werkingsduur vertonen en een verlengde spontane hersteltijd hebben, indien doses worden berekend uitgaande van het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

#### Brandwonden

Het is bekend dat patiënten met brandwonden een resistentie tegen niet-depolariserende spierverslappers ontwikkelen. Het wordt aanbevolen de dosis aan te passen op basis van het effect.

#### Behandeling met magnesiumzouten bij zwangerschapstoxicose

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 6/14</b>

Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de opheffing van de neuromusculaire blokkade vertraagd of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose worden behandeld met magnesiumzouten. De dosering van rocuroniumbromide bij deze patiënten dient te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen spierrespons.

#### Conditie die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijv. na ernstige emesis, diarree en behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidose, hypercapnie, cachexie.

Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, wijzigingen van de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom, waar mogelijk, worden gecorrigeerd alvorens rocuroniumbromide toe te dienen.

#### **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 middelen beïnvloeden.

##### Versterkt effect

- gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken het neuromusculaire blok van rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van het blok met acetylcholinesteraseremmers kan ook geremd zijn
- na intubatie met gebruik van suxamethonium (zie rubriek 4.4)
- langdurig gebruik van corticosteroiden en rocuroniumbromide op de Intensive Care kan resulteren in een verlengd neuromusculair blok of myopathie (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

##### Andere geneesmiddelen

- antibiotica: aminoglycoside- en polypeptide-antibiotica, lincosamide- en acylamino-penicilline-antibiotica
- diuretica, kinidine en zijn isomeer kinine, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anesthetica (intraveneus lidocaïne en epiduraal bupivacaïne) en acute toediening van fenytoïne of  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.

Recurarisatie is gemeld na postoperatieve toediening van aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

##### Verminderd effect

- voorafgaande chronische toediening van corticosteroiden, fenytoïne of carbamazepine
- proteaseremmers (gabexaat, ulinastatine).

##### Wisselend effect

- toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen in combinatie met rocuroniumbromide kan een versterking of vermindering van het neuromusculaire blok geven, afhankelijk van de volgorde van toediening en welke neuromusculair blokkerende stof wordt gebruikt
- suxamethonium, na de toediening van rocuroniumbromide gegeven, kan een versterking of een vermindering van het neuromusculair blokkerend effect veroorzaken.

##### Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen

- rocuroniumbromide in combinatie met lidocaïne kan resulteren in een snellere werkingsaanvang van lidocaïne.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 7/14</b>

#### Pediatische patiënten

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Bij pediatische 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 over het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op een direct of indirect nadelig effect op zwangerschap, embryo- en foetusontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen.

#### Sectio caesarea

Rocuroniumbromide kan worden gebruikt bij een spoedinductie van anesthesie bij patiënten die sectio caesarea ondergaan, mits er geen moeilijkheden bij intubatie worden verwacht en mits er een adequate dosis van het anestheticum is toegediend of suxamethonium is gebruikt bij de intubatie. Er is aangetoond dat doseringen van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide veilig gebruikt kunnen worden bij sectio caesarea. Rocuroniumbromide heeft geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren, wat geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg heeft.

Let op:

- doseringen van  $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$  zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die sectio caesarea ondergaan. Daarom wordt bij deze patiënten slechts een dosis van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  aanbevolen.
- omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de opheffing van de neuromusculaire blokkade vertraagd of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose worden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient de dosering van rocuroniumbromide bij deze patiënten te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen spierrespons.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in moedermelk. Andere geneesmiddelen in deze klasse laten beperkte uitscheiding in de moedermelk zien, evenals lage resorptie door de zuigeling. Onbeduidende hoeveelheden rocuroniumbromide zijn gevonden in de melk van zogende ratten. Rocuroniumbromide mag uitsluitend worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven indien de behandelende arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Het wordt aanbevolen om na toediening van een enkelvoudige dosis geen borstvoeding te geven gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van rocuronium, dat is ongeveer 6 uur.

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

Omdat rocuroniumbromide bij algehele anesthesie wordt gebruikt, moeten voor ambulante patiënten de voorzorgsmaatregelen worden genomen die gebruikelijk zijn na algehele anesthesie.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen omvatten pijn/reactie rond de injectieplaats, veranderingen in vitale functies en verlengd neuromusculair blok. De meest frequent gerapporteerde ernstige bijwerking gedurende post-marketing-surveillance is 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en verwante symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 8/14</b>

MedDRA Systeem/orgaanklassen	MedDRA voorkeurstern <sup>1</sup>	
	Soms/zelden <sup>2</sup> ( $< 1/100, \geq 1/10.000$ )	Zeer zelden <sup>2</sup> ( $< 1/10.000$ )
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse
Hartaandoeningen	Tachycardie	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Overmatig blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte <sup>3</sup> Steroidmyopathie <sup>3</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief Verlaagd geneesmiddeleffect/ verlaagde therapeutische respons Verhoogd geneesmiddeleffect/ verhoogde therapeutische respons Injectieplaatspijn Injectieplaatsreactie	Gezichtsoedeem
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Verlengd neuromusculair blok Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie van anesthesie

<sup>1</sup> Frequenties zijn geschat op basis van post-marketing-surveillance meldingen en gegevens uit de algemene literatuur.

<sup>2</sup> Exacte frequenties kunnen niet verkregen worden uit post-marketing-surveillance gegevens en daarom is de meldingsfrequentie opgesplitst in 2 categorieën in plaats van 5.

<sup>3</sup> Na langdurig gebruik op de Intensive Care.

### Klasse-effecten

#### *Anafylactische reacties*

Hoewel zeer zeldzaam, zijn ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende middelen, inclusief rocuroniumbromide, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties omvatten symptomen zoals bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie en circulatoire collaps/shock) en cutane veranderingen (bijv. angio-oedeem en 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 (zie ook rubriek 4.4).

#### *Histamineafgifte en histaminoïde reacties*

Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende middelen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie als systemisch, dient men bij de toediening van



	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 9/14</b>

deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook hierboven onder 'Anafylactische reacties').

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.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide.

#### *Verlengde neuromusculaire blokkade*

De meest frequente bijwerking van neuromusculair blokkerende stoffen als klasse bestaat uit een langer dan noodzakelijke verlenging van de farmacologische werking. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot diepe en verlengde skeletspierverlamming resulterend in respiratoire insufficiëntie of apneu.

#### Myopathie

Myopathie is gemeld na gebruik van verschillende neuromusculair blokkerende middelen in combinatie met corticosteroiden op de Intensive Care (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Lokale injectieplaatsreacties

Pijn bij injectie is gemeld gedurende spoedinductie van anesthesie, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol wordt gebruikt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij injectie waargenomen bij 16 % van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergingen met propofol en in 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade, moet de patiënt beademd en geseedeerd 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. Indien toediening van een acetylcholinesteraseremmer de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide niet opheft, dient de beademing te worden voortgezet totdat de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde toediening van een acetylcholinesteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dierstudies was een ernstig verminderde cardiovasculaire functie, uiteindelijk leidend tot hartfalen, pas zichtbaar bij een cumulatieve dosering van 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide).

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 10/14</b>

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC code): spierverslappers, perifeer werkende stoffen.  
ATC code: M03A C09.

#### Werkingsmechanisme

Esmeron (rocuroniumbromide) is een niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel 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 geantagoniseerd door acetylcholinesteraseremmers zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

#### Farmacodynamische eigenschappen

De ED<sub>90</sub> (de 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.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide. De ED<sub>95</sub> bij pasgeborenen en zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg.kg<sup>-1</sup>).

De klinische werkingsduur (de tijdsduur tussen het moment van toediening en het optreden van het herstel van de spierrespons tot 25 % van de controlewaarde) bij een dosering van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide is 30-40 minuten. De totale werkingsduur (de tijdsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90 % van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijd tot spontaan herstel van de spierrespons van 25 % tot 75 % van de controlewaarde na een bolusdosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide is 14 minuten. Met een lagere dosis van 0,3-0,45 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide (1-1,5 x ED<sub>90</sub>) is de aanvangstijd later en de werkingsduur korter. Met een hogere dosis van 2 mg.kg<sup>-1</sup> is de werkingsduur 110 minuten.

#### Intubatie gedurende routine-anesthesie

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide (2 x ED<sub>90</sub> bij intraveneuze anesthesie) 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. Na toediening van 0,45 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt.

#### Spoedinductie

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.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide. 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 opgeheven kan worden. Na toediening van een dosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden bij 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 bij een intubatedosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> is iets korter dan bij volwassenen. Vergelijking tussen de pediatrie leeftijds groepen liet zien dat de gemiddelde aanvangstijd bij neonaten en adolescenten (1,0 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen, peuters en kinderen (respectievelijk 0,4; 0,6 en 0,8 minuten). De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn gewoonlijk korter bij kinderen dan bij zuigelingen en volwassenen. Vergelijking tussen de

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 11/14</b>

pediatrische leeftijdsgroepen liet zien dat de gemiddelde tijd tot terugkeer van T<sub>3</sub> verlengd was bij neonaten en zuigelingen (respectievelijk 56,7 en 60,7 minuten) in vergelijking met peuters, kinderen en adolescenten (respectievelijk 45,5; 37,6 en 42,9 minuten).

**Gemiddelde (SD) aanvangstijd en klinische werkingsduur na een initiële intubatedosis\* van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide tijdens (onderhouds-)anesthesie met sevofluraan/distikstofmonoxide en isofluraan/distikstofmonoxide (pediatrische patiënten)**

	Tijd tot maximumblokkade** (min)	Tijd tot terugkeer van T <sub>3</sub> ** (min)
Neonaten (0-27 dagen) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Zuigelingen (28 dagen- 2 maanden) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Peuters (3-23 maanden) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Kinderen (2-11 jaar) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenten (12-17 jaar) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Dosis rocuroniumbromide toegediend binnen 5 seconden

\*\* Gerekend vanaf het einde van de toediening van de intubatedosis rocuroniumbromide

Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide 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.

Intensive Care

Na langdurig continue infusie op de Intensive Care 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<sub>2</sub> op TOF-stimulatie en de terugkeer van een TOF-ratio van 0,7 ongeveer 1,5 (1-5) uur bij patiënten zonder falen van meerdere organen (multiple organ failure) en 4 (1-25) uur bij patiënten met multiple organ failure.

Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang tot de maximumblokkade bij doses van 0,6-0,9 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide: een kleine en klinisch niet significante toename van de hartfrequentie tot 9 % en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16 %, ten opzichte van de controlewaarden.

Antagoneren van de spierverslappende werking

De werking van rocuroniumbromide kan worden opgeheven ofwel door sugammadex ofwel door acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium). Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van T<sub>2</sub>), of voor onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide).

Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T<sub>2</sub> of de eerste verschijnselen van klinisch herstel.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 12/14</b>

## 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) eliminatiehalfwaardetijd 73 (66-80) minuten, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities is 203 (193-214) ml.kg<sup>-1</sup> en de plasmaklaring bedraagt 3,7 (3,5-3,9) ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

Rocuroniumbromide 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 pediatriche 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<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). Het verdelingsvolume (l.kg<sup>-1</sup>) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) verminderen met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van de karakteristieke pediatriche patiënt binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

### **Geschatte farmacokinetische (PK) parameters (gemiddeld [SD]) van rocuroniumbromide bij karakteristieke pediatriche patiënten gedurende sevofluraan en distikstofmonoxide (inductie) en isofluraan/ distikstofmonoxide (onderhoudsanesthesie)**

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 <sup>-1</sup> .uur <sup>-1</sup> )	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verdelingsvolume (l.kg <sup>-1</sup> )	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t <sub>1/2β</sub> (uur)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

### Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met nierfalen verlaagd, in de meeste studies echter zonder de grens van statistische significantie te bereiken. Bij patiënten met leverfalen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd met 30 minuten en is de gemiddelde plasmaklaring verminderd met 1 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (zie rubriek 4.2).

### Intensive Care

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 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 orgaanfalen (multiple organ failure) en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met falen van meerdere organen (multiple organ failure) is de gemiddelde (± SD) eliminatiehalfwaardetijd 21,5 (± 3,3) uur, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities is 1,5 (± 0,8) l.kg<sup>-1</sup> en de plasmaklaring is 2,1 (± 0,8) ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 13/14</b>

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in dierstudies zijn alleen waargenomen bij blootstellingen die in voldoende mate boven de maximale blootstelling bij de mens lagen. Deze effecten zijn daardoor weinig relevant voor de klinische praktijk.

Voor de meestal zeer complexe klinische situatie van de IC-patiënt bestaat geen goed diermodel. Daarom is de veiligheid van Esmeron voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing op de Intensive Care 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 aanpassing van de pH)
- natriumchloride
- azijnzuur (voor aanpassing van de pH)
- water voor injecties.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

Indien Esmeron wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijv. 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

3 jaar

Esmeron bevat geen conserveermiddel en dient direct na opening van de flacon te worden gebruikt.

Het verdunde product (zie rubriek 6.6) is fysisch-chemisch stabiel gedurende 72 uur bij 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien het product niet meteen wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities. Deze termijn is normaal niet langer dan 24 uur bij 2–8 °C, tenzij de wijze van verdunnen microbiologische contaminatie uitsluit.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8 °C).

	<b>Esmeron 10 mg/ml, oplossing voor injectie</b>	<b>RVG 16946</b>
	<b>Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Pagina 14/14</b>

Het product is buiten de koelkast bij een temperatuur tot 30 °C maximaal 12 weken houdbaar. Eenmaal buiten de koelkast bewaard mag het product niet worden teruggeplaatst. De bewaartermijn mag de uiterste houdbaarheidstermijn niet overschrijden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen injectieflacon, rubberen stopper en aluminium krulkapje met plastic dop.  
De rubberen stopper van de injectieflacon bevat geen latex.

Er zijn drie presentaties Esmeron:

- Verpakking met 10 injectieflacons à 2,5 ml die elk 25 mg rocuroniumbromide bevatten.
- Verpakking met 10 injectieflacons à 5 ml die elk 50 mg rocuroniumbromide bevatten.
- Verpakking met 10 injectieflacons à 10 ml die elk 100 mg rocuroniumbromide bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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 en Haemaccel. Direct na de menging dient de toediening te starten en binnen 24 uur te zijn voltooid. Ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 16946

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 6 april 1994  
Datum van laatste verlenging: 6 april 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 17 februari 2009  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.6, en 4.8: 23 november 2017.