

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esmeron<sup>®</sup>, 10 mg/ml, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml Esmeron bevat 10 mg rocuroniumbromide. Voor een 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 dient als adjuvans bij algemene anaesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende routine en spoedinductie, en voor het verkrijgen van algemene spierverslapping gedurende chirurgische ingrepen. Esmeron dient tevens als adjuvans in de Intensive Care ter vergemakkelijking van tracheale intubatie en kunstmatige beademing.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Evenals voor alle andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient de dosering van Esmeron in elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anaesthesiemethode 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-anaesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van Esmeron. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anaesthesie wanneer de inhalatie-anaesthetica de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatie-anaesthesie die langer duren dan 1 uur, lagere onderhoudsdoses Esmeron met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bij volwassenen kan het volgende doseringsschema dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierverslapping bij kort- tot langdurende chirurgische ingrepen en voor gebruik in de Intensive Care.

### **Chirurgische ingrepen**

#### Tracheale intubatie

De standaard intubatedosis tijdens routine-inductie van anaesthesie is 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt in bijna alle patiënten. Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anaesthesie wordt 1,0 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt in bijna alle patiënten. Wanneer een dosering van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide wordt toegepast gedurende spoedinductie van anaesthesie, dan wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

#### Sectio Caesarea

Doseringen van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar score, foetale spierverspanning 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 mg.kg<sup>-1</sup> zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anaesthesie, maar niet bij patiënten die sectio Caesarea ondergaan.

#### Hogere dosering

Mocht er reden zijn voor de keuze van een hogere dosering: in patiënten zijn initiële doseringen tot 2 mg.kg<sup>-1</sup> 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-anaesthesie dient deze te worden verlaagd tot  $0,075 - 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  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 TOF-stimulatie (train of four) aanwezig zijn.

#### Continue infusie

Bij toediening van rocuroniumbromide door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële bolusdosis van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  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 anaesthesie komt dit overeen met een infusiesnelheid van  $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , en onder inhalatie-anaesthesie met een infusiesnelheid van  $0,3 - 0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ . Voortdurende monitoring van de neuromusculaire blokkade wordt aanbevolen, aangezien de vereiste hoeveelheid van patiënt tot patiënt verschilt en afhankelijk is van de toegepaste anaesthesiemethode.

#### Pediatrische patiënten:

Voor zuigelingen (1 - 12 maanden), kinderen (1 - 12 jaar) en adolescenten (12 - 18 jaar) zijn de aanbevolen intubatiedosering gedurende routine anaesthesie en de onderhoudsdosering gelijk aan die van volwassenen.

Voor continue infusie in pediatrische patiënten (m.u.v. kinderen) is de infusiesnelheid gelijk aan die van volwassenen. Voor kinderen kan een hogere infusiesnelheid nodig zijn. De begindosering voor kinderen is gelijk aan die van volwassenen en dit moet worden aangepast, zodat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft, of dat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van rocuroniumbromide bij neonaten (0 - 1 maand).

De ervaring met rocuroniumbromide in spoedinductie in pediatrische patiënten is beperkt. Rocuroniumbromide wordt daarom niet aanbevolen voor vergemakkelijking van tracheale intubatiecondities gedurende spoedinductie in pediatrische patiënten.

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

De standaard intubatedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie tijdens routine-inductie van anaesthesie is  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide. Bij patiënten waarin een verlengde werkingsduur wordt verwacht, dient voor spoedinductie van anaesthesie een dosering van  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  te worden overwogen. Onafhankelijk van de toegepaste anaesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosering voor deze patiënten  $0,075 - 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide, en de aanbevolen infusiesnelheid  $0,3 - 0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  (zie ook Continue infusie).

Patiënten met overgewicht en obesitas

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

**Gebruik in 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 in de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassenen om 80 - 90% neuromusculaire blokkade (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) te verkrijgen is  $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  gedurende de eerste uren 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  $0,2 - 0,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , 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

blokkade te monitoren. Toediening gedurende maximaal 7 dagen is onderzocht.

#### Speciale populaties

Esmeron wordt niet aanbevolen voor de vergemakkelijking van kunstmatige beademing in pediatrische en geriatrische patiënten door een gebrek aan kennis van veiligheid en effectiviteit.

#### **Toediening**

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor (één van) de hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Aangezien Esmeron 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 anaesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie resulterend in een klinische noodzaak van onmiddellijke opheffing van een door rocuronium geïnduceerde blokkade, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

Zoals voor andere neuromusculair blokkerende stoffen, is restcurarisatie gerapporteerd bij gebruik van Esmeron. Om complicaties voortvloeiend uit restcurarisatie te voorkomen, wordt aanbevolen om alleen te extuberen nadat de patiënt voldoende is hersteld van het neuromusculair blok. Andere factoren die restcurarisatie zouden kunnen veroorzaken na extubatie in de post-operatieve fase (zoals geneesmiddeleninteracties of conditie van de patiënt) dienen ook in overweging te worden genomen. Indien sugammadex of een andere antagonist 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 stoffen. Voorzorgsmaatregelen ter behandeling van dergelijke

reacties dienen altijd te worden genomen. In het bijzonder bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld. Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende stoffen 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 (anafylactoïde) 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 bij 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 tevens essentieel dat aan de patiënten tijdens musculaire blokkade adequate analgesie en sedering worden toegediend. Bovendien dienen de doseringen te worden aangepast op basis van het effect in 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 niet-depolariserende neuromusculair blokkerende blokkerende stoffen in combinatie met corticosteroïden in de Intensive Care is frequent myopathie gemeld. Daarom moet de periode van gebruik van spierverslappers zoveel mogelijk worden beperkt in patiënten die zowel spierverslappers als corticosteroïden krijgen.

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

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

Lever- en/of galwegaandoeningen en nierinsufficiëntie

Aangezien rocuronium wordt uitgescheiden in de urine en de gal, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galaandoeningen en/of nierinsufficiëntie. In deze groepen

patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide.

#### Verlengde circulatietijd

Conditie waarbij een verlengde circulatietijd voorkomt, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming gepaard gaande met een toename van het distributievolume, kunnen een toename van de aanvangstijd veroorzaken. De werkingsduur kan ook verlengd zijn vanwege een verlaagde plasmaklaring.

#### Neuromusculaire aandoeningen

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

#### Hypothermie

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

#### Obesitas

Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen, kan Esmeron 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 is aanbevolen de dosis aan te passen op basis van het effect.

#### Sectio Caesarea

Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de omkering van de

neuromusculaire blokkade vertraagd of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose werden behandeld met magnesiumzouten. In het algemeen dient de dosering van Esmeron bij deze patiënten te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen spierrespons.

Conditie die de effecten van Esmeron kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijv. na ernstige emesis, diarree, behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidosis, hypercapnie, cachexie. Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, wijzigingen van de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom, waar mogelijk, worden gecorrigeerd alvorens Esmeron 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 stoffen beïnvloeden.

Versterkt effect

- gehalogeneerde vluchtige anaesthetica versterken het neuromusculaire blok van Esmeron. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van het blok met cholinesteraseremmers kan ook geremd zijn;
- voorafgaande toediening van suxamethonium (zie rubriek 4.4);
- langdurig gebruik van corticosteroiden en Esmeron op de Intensive Care kan resulteren in een verlengd neuromusculair blok of myopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Andere geneesmiddelen
  - antibiotica: aminoglycoside- en polypeptide-antibiotica, lincosamide, acylamino-penicilline antibiotica;
  - diuretica, kinidine en zijn isomeer kinine, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anaesthetica (intraveneus lidocaïne en epiduraal bupivacaïne) en acute toediening van fenytoïne en  $\beta$ -receptor blokkerende stoffen.

Recurarisatie is gemeld na post-operatieve 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 (gabexate, ulinastatin).

#### Wisselend effect

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

#### Effect van Esmeron op andere geneesmiddelen

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Over het gebruik van rocuroniumbromide tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan nog onvoldoende gegevens. 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 Esmeron in zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Esmeron 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. Esmeron mag uitsluitend aan vrouwen die borstvoeding geven, worden toegediend, indien de behandelende arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

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

Omdat Esmeron bij algemene anaesthesie wordt gebruikt, moeten voor ambulante patiënten de voorzorgsmaatregelen worden genomen die gebruikelijk zijn na algemene anaesthesie.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

MedDRA	MedDRA Voorkeurscode
Systeem/orgaanklassen	Frequentie is niet bekend <sup>a</sup>
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock
Zenuwstelselaandoeningen	Slappe verlamming
Hartaandoeningen	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie Vasculair collaberen en shock Bloedstuwing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchospasme
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierzwakte <sup>b</sup> Steroïd myopathie <sup>b</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem van het gezicht Injectieplaats reactie Injectieplaats pijn
Letsels, intoxicaties en	Luchtwegcomplicatie van anaesthesie

MedDRA Systeem/orgaanklassen verrichtingencomplicaties	MedDRA Voorkeurscode
	Frequentie is niet bekend <sup>a</sup>
	Verlengd neuromusculair blok Vertraagd herstel van anaesthesie

MedDRA versie 8.1

<sup>a</sup> Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

<sup>b</sup> Na langdurig gebruik op de Intensive Care

### Myopathie

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

### Lokale injectie-reacties

Pijn bij injectie is gerapporteerd gedurende spoedinductie van anaesthesie, 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 in 16% van de patiënten die spoedinductie van anaesthesie ondergingen met propofol en in minder dan 0,5% van de patiënten die spoedinductie van anaesthesie ondergingen met fentanyl en thiopental.

### Klasse effecten

#### *Anafylactische reacties*

Alhoewel zeer zeldzaam, zijn ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, inclusief Esmeron, gerapporteerd. 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).

#### *Verlengd neuromusculair blok*

De meest frequente bijwerking voor 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 resulterende in respiratoire insufficiëntie of apneu.

#### 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) Sugammadex kan worden gebruikt voor het opheffen van een intense (volledige) en diepe blokkade. Een dosering van 16 mg/kg wordt aanbevolen. Na toediening van sugammadex dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op aanhoudende terugkeer van de neuromusculaire functie. (2) Een acetylcholinesteraseremmer (bijv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) 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 Esmeron 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 ED90 (135 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep (ATC code): spierverslappers, perifeer werkende stoffen, ATC code: M03AC09.

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische eigenschappen

De ED90 (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 anaesthesie ongeveer 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide. De

ED95 in pasgeborenen en zuigelingen is lager dan in volwassenen en kinderen (0,25; 0,35 en 0,40 mg.kg<sup>-1</sup>, respectievelijk).

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 ED90), 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 anaesthesie

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide (2 x ED90 bij intraveneuze anaesthesie) 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 anaesthesie 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 gereverseerd kan worden. Na toediening van een dosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuroniumbromide worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 81% en 75% van de patiënten die spoedinductie van anaesthesie ondergaan met propofol resp. fentanyl/thiopental.

#### Specifieke populaties

De gemiddelde aanvangstijd in zuigelingen en kinderen bij een intubatedosis van 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> is iets korter dan in volwassenen. De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn iets korter in kinderen dan in zuigelingen en volwassenen.

De werkingsduur van onderhoudsdoses van  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraananaesthesie, 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 anaesthesie (ongeveer 13 minuten). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen cumulatie van het effect (toenemende verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

#### Intensive Care

Na langdurig infuus in 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  $T_2$  op TOF-stimulatie en de terugkeer van een TOF-ratio van 0,7 ongeveer 1,5 (1 – 5) uur in patiënten zonder orgaanfalen (multiple organ failure) en 4 (1 – 25) uur in patiënten met orgaanfalen (multiple organ failure).

#### Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang tot de maximum blokkade bij doses van  $0,6 - 0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$  rocuroniumbromide: een kleine en klinisch niet significante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16% van de controlewaarden.

#### Antagoneren werking Esmeron

De werking van rocuronium kan worden opgeheven ofwel door sugammadex of door acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium). Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van  $T_2$ ) of onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van  $T_2$  of de eerste verschijnselen van klinisch herstel.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening van één enkele bolusdosis van rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. In volwassenen is de gemiddelde (95%

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

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

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

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

### 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 ICU-patiënt bestaat geen goed diermodel. Daarom is de veiligheid van Esmeron voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing in 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 (ter correctie van de pH)
- natriumchloride
- azijnzuur (ter correctie 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.

Esmeron moet niet worden gemengd met andere medicamenten, behalve die worden genoemd 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).

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

Er zijn drie presentaties Esmeron:

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

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

In correspondentie vermeld de men het verpakkingsnummer.

### 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. De toediening dient na de menging aansluitend te starten en dient 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  
Postbus 20  
5340 BH Oss  
Nederland

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

Esmeron is in het register ingeschreven onder RVG 16946.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

06 april 1994

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

Laatste volledige herziening 17 februari 2009

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4, 4.9, 5.1, 6.3 en 6.4:  
10 maart 2010