

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esketamine Kalceks 5 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
Esketamine Kalceks 25 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

1 ml oplossing bevat 5 mg esketamine (onder de vorm van 5,77 mg esketaminehydrochloride).
Elke 5 ml ampul bevat 25 mg esketamine (onder de vorm van 28,85 mg esketaminehydrochloride).

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

1 ml oplossing bevat 25 mg esketamine (onder de vorm van 28,85 mg esketaminehydrochloride).
Elke 2 ml ampul bevat 50 mg esketamine (onder de vorm van 57,7 mg esketaminehydrochloride).
Elke 10 ml ampul bevat 250 mg esketamine (onder de vorm van 288,5 mg esketaminehydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 2 ml ampul bevat 2,36 mg natrium.
Elke 5 ml ampul bevat 15,75 mg natrium.
Elke 10 ml ampul bevat 11,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.
pH van oplossingen 3,0-5,0.
De osmolaliteit is 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Voor de inductie en onderhoud van algehele anesthesie, als enige anestheticum of in combinatie met andere anesthetica.
- Anesthesie en pijnstilling (analgesie) in de spoedeisende geneeskunde.
- Aanvulling op regionale of lokale anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis of op de preklinische spoedeisende hulp. Esketamine mag enkel worden toegediend door of onder toezicht van een specialist of anesthesioloog.
Reanimatie-apparaat dient gebruiksklaar te staan.

Hanteer bij het gebruik van esketamine waar mogelijk de gebruikelijke richtlijnen met betrekking tot nuchterheid, 4 tot 6 uur voor anesthesie.

Hoewel esketamine slechts een gering effect heeft op de beschermende reflexen van de farynx en luchtwegen, kan aspiratie van vloeistoffen of vaste stoffen niet volledig worden uitgesloten. Hoge doses of snelle intraveneuze dosering kan ademhalingsdepressie veroorzaken.

Het gebruik van esketamine kan in verband worden gebracht met een verhoogde speekselvloed. Dit kan worden voorkomen door de patiënt atropine of een ander anticholinerg middel te geven.

Volwassenen

Voor inductie van algehele anesthesie wordt 0,5 tot 1 mg/kg intraveneus of 2 tot 4 mg/kg intramusculair toegediend.

Voor onderhoud van algehele anesthesie wordt over het algemeen zo nodig om de 10 tot 15 minuten de helft van de aanvangsdosis geïnjecteerd.

Esketamine kan ook met een dosis van 0,5 tot 3 mg/kg/u als ononderbroken infusie worden toegediend.

Voor patiënten met meervoudig letsel en patiënten in een slechte algehele conditie dient de dosis te worden verlaagd. Bijvoorbeeld voor patiënt in shock moet de dosis worden verlaagd; als richtlijn geldt dat maar ongeveer de helft van de normale dosis mag worden toegediend.

Voor analgetische aanvulling op regionale of lokale anesthesie wordt er 0,125 tot 0,25 mg esketamine/kg/u als intraveneuze infusie toegediend.

Voor analgesie in de spoedeisende geneeskunde wordt 0,25 tot 0,5 mg/kg esketamine intramusculair of 0,125 tot 0,25 mg/kg als een langzame intraveneuze injectie toegediend.

Zoals bij andere middelen voor algehele anesthesie kan de individuele respons op esketamine enigszins variëren afhankelijk van de dosis, de toedieningsweg, de leeftijd van de patiënt en gelijktijdig gebruik van andere middelen. Hierdoor kan er geen absoluut dosisadvies kan worden vastgesteld. De dosis dient te worden getitreerd aan de hand van de behoefte van de patiënt.

Leverfunctiestoornissen

Bij een geregistreerde leverfunctiestoornis dient dosisverlaging te worden overwogen bij patiënten met cirrose of andere vormen van leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Dosering van esketamine voor subgroepen van pediatrische patiënten van verschillende leeftijden is onvoldoende onderzocht. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens wordt niet verwacht dat de dosering voor pediatrische patiënten wezenlijk zal verschillen van die voor volwassenen.

Let op:

Bij pediatrische chirurgie en in de spoedeisende geneeskunde wordt esketamine meestal alleen gebruikt; in geval van andere indicaties wordt een combinatie met andere hypnotica aanbevolen.

Wijze van toediening

Esketamine wordt toegediend als langzame intraveneuze of intramusculaire injectie. Zo nodig kan er een nieuwe injectie worden gegeven of kan de bereiding als een infusie worden toegediend.

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

4.3 Contra-indicaties

Patiënten bij wie een stijging van de bloeddruk of de intracraniele druk een ernstig risico vormt. Als enig anestheticum bij patiënten met manifeste ischemische hartziekten. Eclampsie en pre-eclampsie.

In combinatie met xanthinederivaten en ergometrine.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Esketamine dient voorzichtig te worden gebruikt in de volgende situaties:

- hypovolemie, dehydratatie of een hartaandoening, in het bijzonder een coronaire hartaandoening (bijv. congestief hartfalen, myocardischemie en myocardinfarct), vanwege de substantiële toename van zuurstofverbruik door het myocard
- hartdecompensatie of onbehandelde hypertensie
- onstabiele angina pectoris of een doorgemaakt myocardinfarct de 6 voorafgaande maanden
- lichte tot matige hypertensie en tachyritmie
- verhoogde intracraniale druk en beschadigingen of aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, er is namelijk melding gemaakt van verhoogde druk van de cerebrospinale vloeistof in verband met anesthesie door middel van ketamine
- pulmonale of bovensteluchtweginfectie (esketamine versterkt de kokhalsreflex wat laryngospasmen kan veroorzaken)
- bij patiënten met verhoogde intraoculaire druk (bijv. glaucoom), penetrerend oogletsel en oogonderzoeken of oogoperatie, waarbij een stijging van de intraoculaire druk niet gewenst is
- acute intermitterende porfyrie (vanwege de mogelijkheid dat er een porfyrische reactie wordt uitgelokt)
- patiënten onder chronische of acute invloed van alcohol
- patiënten met ernstige psychiatrische stoornissen of ernstige psychiatrische stoornissen in het verleden
- onvoldoende behandelde hyperthyreoïdie
- situaties waarin het myometrium van de uterus ontspannen moet zijn (bijv. bij dreigende uterusruptuur, verzakte navelstreng).

Esketamine wordt gemetaboliseerd in de lever en voor het beëindigen van de klinische effecten is hepatische klaring nodig. Er is melding gemaakt van afwijkende resultaten bij leverfunctietesten in verband met het gebruik van esketamine, vooral na langdurig gebruik (> 3 dagen) of na geneesmiddelenmisbruik. Bij patiënten met cirrose of andere vormen van leverfunctiestoornissen kan de werking langer aanhouden. Overweeg bij deze patiënten een dosisverlaging (zie rubriek 4.2).

Hoge dosering en snelle intraveneuze toediening kunnen ademhalingsdepressie veroorzaken.

Aangezien aspiratie niet volledig kan worden uitgesloten en vanwege het risico op ademhalingsdepressie dienen er mogelijkheden tot intubatie en beademing aanwezig te zijn.

Bij patiënten met hypertensie of decompensatio cordis dient de hartfunctie voortdurend te worden gecontroleerd.

Als esketamine wordt gebruikt bij patiënten in shock, dienen de principes van shocktherapie (volumesubstitutie, zuurstofvoorziening) te worden overwogen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige shocktoestanden waarin de bloeddruk niet tot nauwelijks meetbaar is.

Omdat de behoefte aan aanvullende anesthetica of spierrelaxantia niet altijd is te voorspellen, 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, dient mechanische stimulatie van de farynx te worden vermeden, tenzij met de juiste aandacht spierverslappers worden gebruikt.

Verhoogde speekselsecretie dient profylactisch te worden behandeld met atropine.

Tijdens diagnostische en therapeutische procedures in de bovenste luchtwegen kunnen, met name bij kinderen, hyperreflexie en laryngospasmen optreden. Bij ingrepen in de farynx, larynx en bronchiën kunnen spierrelaxantia en gecontroleerde beademing nodig zijn.

Bij operatieve ingrepen met viscerale pijn zijn spierrelaxantia en aanvullende anesthesie (gecontroleerde beademing en toediening van lachgas/zuurstof) nodig.

Na poliklinische anesthesie dient de patiënt onder begeleiding naar huis te gaan en gedurende 24 uur geen alcohol te gebruiken.

Langdurig gebruik

Gevalen van cystitis, inclusief hemorragische cystitis zijn gemeld in patiënten die het racemische ketaminemengsel langdurig hadden gebruikt (een maand tot verscheidene jaren). Dergelijke effecten kunnen ook optreden na misbruik van esketamine (zie hieronder). Ook is er bij patiënten met langdurig gebruik (> 3 dagen) melding gemaakt van hepatotoxiciteit.

Misbruik en afhankelijkheid

Er is melding gemaakt van misbruik van racemische ketamine. In rapporten wordt gemeld dat racemische ketamine een aantal diverse symptomen kan veroorzaken, waaronder flashbacks, hallucinaties, dysforie, angst, slapeloosheid of desoriëntatie. Bovendien is er melding gemaakt van gevallen van hemorragische cystitis en gevallen van hepatotoxiciteit. Dergelijke effecten kunnen bij gebruik van esketamine niet worden uitgesloten.

Bij personen met een voorgeschiedenis van misbruik of afhankelijkheid van geneesmiddelen kan afhankelijkheid of tolerantie van esketamine ontstaan. Daarom dient esketamine met voorzichtigheid te worden voorgeschreven en toegediend.

Het risico op een psychische reactie tijdens de recovery-fase (zie ook rubriek 4.8) kan grotendeels worden beperkt door de gelijktijdige toediening van een benzodiazepine.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening gecontra-indiceerd:

Combinatie met xanthinderivaten (bijvoorbeeld aminofylline, theofylline) kan de convulsiedrempel verlagen en daarom dient dit soort combinaties te worden vermeden.

Het product mag niet gebruikt worden in combinatie met ergometrine.

Gelijktijdige toediening met voorzorg:

Sympathicomimetica (met directe of indirecte werking), schildklierhormonen en vasopressine kunnen een stijging van de bloeddruk en de hartslag veroorzaken. Hiermee dient rekening te worden gehouden indien esketamine gelijktijdig wordt toegediend.

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

Gelijktijdige toediening van barbituraten en opiaten met esketamine kan de recovery-fase verlengen.

Van diazepam is bekend dat het de halfwaardetijd van racemische ketamine kan verhogen en de farmacodynamische effecten ervan kan verlengen. Daarom kan dosisaanpassing, ook van esketamine, noodzakelijk zijn.

Het anesthetisch effect van gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld halothaan, isofluraan, desfluraan, sevofluraan) wordt versterkt door de toediening van esketamine en dus kunnen lagere doses gehalogeneerde koolwaterstoffen benodigd zijn.

De werkingsduur van niet-depolariserende (bijvoorbeeld pancuronium) en depolariserende (bijvoorbeeld suxamethonium) spierrelaxantia kan worden verlengd door het gebruik van esketamine.

Het risico op cardiale aritmie na de toediening van adrenaline kan toenemen bij gelijktijdige toediening van esketamine en gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Bij gelijktijdige toediening van esketamine en vasopressine is een stijging van de bloeddruk waargenomen.

Geneesmiddelen die CYP3A4-activiteit remmen verminderen meestal eliminatie door de lever. Dit resulteert in verhoogde concentraties van CYP3A4-substraatgeneesmiddelen in het plasma, zoals esketamine. Bij gelijktijdige toediening van esketamine en CYP3A4-remmers kan dosisverlaging van esketamine noodzakelijk zijn om het gewenste klinische effect te bereiken.

Geneesmiddelen die CYP3A4-activiteit stimuleren, verhogen meestal eliminatie door de lever. Dit resulteert in verlaagde concentraties van CYP3A4-substraatgeneesmiddelen in het plasma, zoals esketamine. Bij gelijktijdige toediening van esketamine met CYP3A4-inductoren kan dosisverhoging van esketamine noodzakelijk zijn om het gewenste klinische effect te bereiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens bekend over het gebruik van esketamine bij zwangere vrouwen. In onderzoeken met proefdieren is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van esketamine dient tijdens de zwangerschap te worden beperkt en voor toediening dient steeds overwogen te worden of de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het kind.

Esketamine passeert de placentabarriere en kan, indien toegepast tijdens de bevalling, ademhalingsdepressie bij de pasgeborene veroorzaken.

Borstvoeding

Esketamine wordt afgescheiden in de moedermelk, maar bij therapeutische doses heeft dit waarschijnlijk geen effect op het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van esketamine op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

De behandeling met esketamine kan het reactievermogen verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden in situaties die bijzondere alertheid vereisen, zoals het besturen van een auto. Na narcose met esketamine mag de patiënt gedurende ten minste 24 uur niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gewoonlijk afhankelijk van de dosis en de injectiesnelheid en zijn spontaan reversibel. Bijwerkingen van het zenuwstelsel (CZS) en psychische stoornissen komen vaker voor indien esketamine als enig anestheticum wordt toegediend.

De bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld in categorieën op basis van de frequentie waarin zij voorkomen:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$

Onbekend kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylaxis.
Psychische stoornissen	
Vaak	Reacties tijdens ontwaken ¹ zoals levendige dromen, waaronder nachtmerries, duizeligheid en motorische onrust ² .
Niet bekend	Hallucinaties, dysforie, angst en desoriëntatie.
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	Tonisch-klonische bewegingen, die op convulsies lijken (als gevolg van toegenomen spiertonus), en nystagmus.
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig zien.
Soms	Diplopie, toename van de intraoculaire druk.
Hartaandoeningen	
Vaak	Voorbijgaande tachycardie, stijging van de bloeddruk en verhoogde hartslag (toename van ongeveer 20% van de uitgangswaarde is gebruikelijk).
Zelden	Aritmie, bradycardie.
Bloedvataandoeningen	
Zelden	Hypotensie (vooral in verband met circulatoire shock).
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Toename van de vaatweerstand in de pulmonaire circulatie en toename van de mucosale secretie. Toegenomen zuurstofverbruik, laryngospasmen en tijdelijke ademhalingsdepressie (het risico op ademhalingsdepressie hangt gewoonlijk af van de dosis en de injectiesnelheid).
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Vaak	Misselijkheid en braken, overmatige speekselvloed.
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Abnormale leverfunctietest. Geneesmiddelengeïnduceerde leverbeschadiging ³ .
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Morbilliforme huiduitslag en exantheem.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Pijn en erytheem op de injectieplaats.

¹ Wanneer esketamine als enig anestheticum wordt gebruikt, kunnen tot 30% van de patiënten dosisafhankelijke reacties in de ontwaakfase vertonen.

² De incidentie van deze verschijnselen kan grotendeels worden beperkt door toediening van een benzodiazepine.

³ Bij verlengd gebruik (> 3 dagen) of misbruik.

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De klinische symptomen van overdosering zijn convulsies, cardiale aritmie en ademhalingsstilstand. Ademhalingsstilstand moet worden behandeld met ondersteuning van de ademhaling of gecontroleerde beademing totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Convulsies moeten met intraveneuze toediening van diazepam worden behandeld. Bij onvoldoende respons op de behandeling met diazepam wordt de toediening van fenytoïne of thiopental aanbevolen. Er is tot op heden geen specifiek antidotum bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, andere algemene anesthetica, ATC-code: N01A X14

Werkingsmechanisme

Esketamine is een chiraal cyclohexanonderivaat met analgetisch effect en een anesthetisch effect bij hoge doses. Het veroorzaakt een zogenaamde dissociatieve anesthesie. Door interferentie met de associatieve hersenbanen veroorzaakt esketamine een soort cataleptische staat met bewustzijnsverlies en amnesie.

Farmacodynamische effecten

De bestanddelen van ketamine-racemaat zijn esketamine en (R)-ketamine. Deze analgetische effecten worden voornamelijk toegeschreven aan de blokkade van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren door esketamine. De verhouding van het anesthetisch-analgetische vermogen tussen de (R)-isomeer en de (S)-isomeer is ongeveer 1:3.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Esketamine heeft een duidelijk lokaal anesthetisch effect op het ruggenmerg en de perifere zenuwen.

Esketamine veroorzaakt geen ademhalings- of bloedsomloopdepressie en interfereert slechts gering met de beschermende reflexen. Tijdens narcose met esketamine blijft de spiertonus gehandhaafd of neemt deze toe waardoor er over het algemeen geen invloed is op de beschermende reflexen. De convulsiedrempel is niet verlaagd. Tijdens de spontane ademhaling treedt een verhoging van de intracraniele druk op die kan worden vermeden door adequate pulmonale beademing.

Ten gevolge van een sympaticomimetisch effect veroorzaakt esketamine een toename van de bloeddruk en hartslag waardoor het cardiale zuurstofverbruik stijgt en tegelijkertijd de coronaire doorbloeding toeneemt. Esketamine heeft een negatief inotroop en antiritmisch effect op het hart. De perifere weerstand wordt nauwelijks beïnvloed door tegengestelde mechanismen.

Na toediening van esketamine is een matige hyperventilatie waargenomen zonder dat dit de bloedgassen wezenlijk beïnvloedde.

Esketamine heeft een bronchodilaterend effect, het een geschikte optie maakt voor gebruik bij astmatische patiënten of tijdens kunstmatige beademing bij patiënten met status asthmaticus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen, of slechts een zeer gering, verschil in de farmacokinetiek van esketamine en racemisch ($\pm$)-ketamine waardoor naar de farmacokinetische ervaring met racemisch ketamine (hieronder ketamine genoemd) kan worden verwezen. De farmacokinetiek van ketamine is lineair.

Absorptie

Ketamine wordt na intramusculaire toediening snel geabsorbeerd en de biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 90%.

Distributie

Esketamine bindt zich voor ongeveer 50% aan plasmaproteïnen. Er is een hoge vetoplosbaarheid.

Ketamine wordt snel gedistribueerd naar goed doorbloede weefsels (bijv. hart, longen en hersenen), gevolgd door spieren en perifere weefsels, en uiteindelijk vet. Bij de mens duurt de distributiefase van ketamine bij een intraveneuze bolusdosering van 2,5 mg/kg ongeveer 45 minuten, met een halfwaardetijd van 10-15 minuten, wat in verband wordt gebracht met de duur van het anesthetische effect (ongeveer 20 minuten). Na een intraveneuze bolusdosering esketamine van 1 mg/kg bedragen de plasmaconcentraties van esketamine bedragen ongeveer 2,6 µg/ml na 1 minuut en 0,9 µg/ml na 5 minuten. De plasmapijkconcentratie na een intramusculaire dosis esketamine van 0,5 mg/kg bedraagt ongeveer 0,14 µg/ml na 25 minuten.

Biotransformatie

Ketamine wordt in de lever door demethylatie afgebroken (door het cytochroom P450 systeem) in de significantief minder potente hoofdmetabooliet, norketamine, en andere, uiteindelijk inactieve metaboolieten. CYP3A4 enzym is het enzym dat primair verantwoordelijk is voor ketamine-N-demethylering naar norketamine in menselijke levermicrosomen; CYP2B6 en CYP2C9 hebben een beperkte bijdrage aan dit proces. De metabolisering verloopt snel en grotendeels volledig; de metabolische klaring bedraagt 1200-1500 ml/min.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van ketamine ligt tussen 79 minuten (na continue infusie) en 186 minuten (na intraveneuze toediening van een lage dosis). Ketamine en zijn metaboolieten worden voor 98% via de nieren en voor 2% via de feces uitgescheiden met slechts een kleine hoeveelheid als onveranderde substantie. In totaal worden ongeveer 95% tijdens de eerste 24 uur uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met enkelvoudige en herhaalde intraveneuze toediening waren toxiciteitsverschijnselen te wijten aan overdreven farmacodynamische effecten van esketamine.

In vitro en *in vivo* onderzoeken naar genotoxiciteit leverde geen bewijs voor mogelijke genotoxiciteit. Er zijn geen langetermijnonderzoeken gedaan naar carcinogeniteit.

In onderzoeken naar de reproductietoxiciteit werd in een peri-/postnataal onderzoek in ratten tot 4 dagen post partum een verhoogde postnatale mortaliteit waargenomen in alle doseringsgroepen, wat waarschijnlijk te wijten is aan onvoldoende broedzorg door de moederdieren. Andere reproductiewaarden werden in geen enkele doseringsgroep aangetast. Ook was er geen invloed op de ouders van de F1-generatie en hun voortplantingsgedrag. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogene eigenschappen.

Uit gepubliceerde onderzoeken bij dieren (inclusief primaten), in doses die resulteren in lichte tot matige anesthesie, is gebleken dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersenontwikkeling of synaptogenese resulteert in celverlies in de ontwikkelende hersenen en kan geassocieerd worden met langdurige cognitieve defecten. De klinische relevantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Esketamine is chemisch niet compatibel met barbituraten en diazepam. Er ontstaat een neerslag. Deze stoffen mogen niet met dezelfde injectiespuit en naald worden toegediend.

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

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Houdbaarheid na verdunning

Niet in de koelkast bewaren. De aangetoonde chemische en fysische stabiliteit na bereiding is 48 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien de verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening -en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml, 5 ml of 10 ml kleurloze glazen ampullen met OPC. De ampullen zijn per sterkte en volume met een afzonderlijke kleurcode gemarkeerd.

De ampullen zijn verpakt in een voering van polyvinylchloride-folie. Voeringen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

5 of 10 ampullen van 5 ml

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

5 of 10 ampullen van 2 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring vóór toediening als de oplossing en de verpakking dit toelaten. De oplossing niet gebruiken als deze verkleurd of troebel is of bij aanwezigheid van deeltjes.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het geneesmiddel moet direct na opening van de ampul worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Esketamine Kalceks kan gemengd worden met:

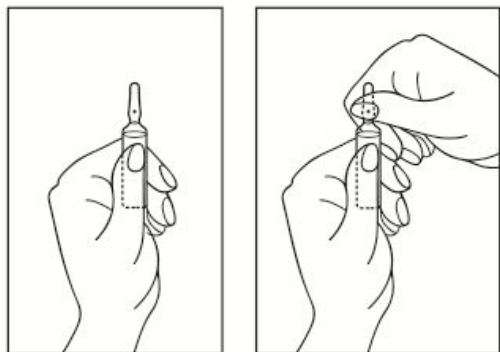
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injecties

- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injecties

Na verdunning tot 1 mg/ml en 2 mg/ml met de bovengenoemde oplossingen is Esketamine Kalceks chemisch en fysisch stabiel als het in contact komt met PVC en eva infuuszakken, PVC en polyethyleen slangen en polypropyleen en polycarbonaat spuiten.

Instructies voor het openen van de ampullen:

- 1) Houd de ampul met de gekleurde punt naar boven. Als er oplossing in het bovenste deel van de ampul zit, tik dan voorzichtig met een vinger op de ampul tot alle oplossing in het onderste deel van de ampul zit.
- 2) Gebruik beide handen om te openen; houd het onderste deel van de ampul in de ene hand en breek met de andere hand het bovenste deel van de ampul af (zie de foto's hieronder).



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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057

Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Ampullen van 2 ml : BE580053

Ampullen van 5 ml : BE580044

Ampullen van 10 ml : BE580062

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/02/2021

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2024.