

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esketamine Kalceks 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Esketamine Kalceks 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

Yksi ml liuosta sisältää 5 mg esketamiinia (vastaa 5,77 mg:aa esketamiinihydrokloridia).

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 25 mg esketamiinia (vastaa 28,85 mg:aa esketamiinihydrokloridia).

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

Yksi ml liuosta sisältää 25 mg esketamiinia (vastaa 28,85 mg:aa esketamiinihydrokloridia).

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 50 mg esketamiinia (vastaa 57,7 mg:aa esketamiinihydrokloridia).

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 250 mg esketamiinia (vastaa 288,5 mg:aa esketamiinihydrokloridia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 2,36 mg natriumia.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 15,75 mg natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 11,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Liuoksen pH on 3,0–5,0.

Osmolaliteetti on noin 270–310 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Yleisanestesian induktio ja ylläpito ainoana anestesia-aineena tai yhdessä toisen anestesia-aineen kanssa.
- Anestesia ja kivunlievitys (analgesia) ensihoidossa.
- Alueellisen tai paikallisen puudutuksen lisälääkityksenä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain sairaalakäyttöön tai ensiaputilanteissa ennen sairaalaan saapumista. Esketamiinia saa antaa vain anestesian erikoislääkäri tai hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esketamiinin käytössä on mahdollisuuksien mukaan noudatettava tavanomaisia paastoamisohteja, eli ennen anestesiaa on oltava syömättä 4–6 tuntia.

Vaikka esketamiinin vaikutus nielun ja hengitysteiden suojareflekseihin onkin hyvin vähäinen, nesteen tai kiinteän aineen aspiroimisen mahdollisuutta ei voida kokonaan sulkea pois. Suuret annokset tai liian nopea suonensisäinen anto voivat lamata potilaan hengityksen.

Esketamiinin käyttöön saattaa liittyä syljenerityksen lisääntyminen, joka voidaan estää antamalla potilaalle atropiinia tai muuta antikolinergia.

Aikuiset

Yleisanestesian induktioon annetaan 0,5–1 mg/kg esketamiinia suonensisäisesti tai 2–4 mg/kg lihakseen.

Yleisanestesian ylläpitoon annetaan puolet aloitusannoksesta tarvittaessa, tavallisesti 10–15 minuutin välein.

Esketamiinia voidaan antaa myös jatkuvana infuusiona annostuksella 0,5–3 mg/kg/h.

Annosta on pienennettävä monivammapotilaille sekä potilaille, joiden yleistila on huono. Esimerkiksi sokissa olevien potilaiden annosta tulee pienentää. Ohjeena on antaa silloin noin puolet normaalista annoksesta.

Kivunlievityksen täydentämiseen alueellisessa ja paikallisessa puudutuksessa esketamiinia annetaan 0,125–0,25 mg/kg/h suonensisäisenä infuusiona.

Ensiaputilanteisiin liittyvään kivunlievitykseen esketamiinia annetaan 0,25–0,5 mg/kg lihakseen tai 0,125–0,25 mg/kg hitaana suonensisäisenä injektiona.

Kuten muiden yleisanesteettien kanssa, yksilöllinen vaste esketamiinille vaihtelee jonkin verran riippuen annoksesta, antoreitistä, potilaan iästä ja muiden lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä. Tämän vuoksi suositeltua annostusta ei voida määrittää tarkalleen. Annos tulee titrata potilaan ominaisuuksien mukaan.

Heikentynyt maksan toiminta

Kun potilaalla on todettu maksan vajaatoiminta, annoksen pienentämistä tulee harkita potilaille, joilla on kirroosi tai muu maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Esketamiinin annostusta eri-ikäisillä pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu riittävästi. Rajallisten tietojen perusteella pediatristen potilaiden annostuksen ei odoteta eroavan merkittävästi aikuisten annostuksesta.

Huomautus:

Pediatriisissa leikkauksissa sekä ensiaputilanteissa esketamiinia käytetään enimmäkseen yksinään; muissa indikaatioissa suositellaan käyttöä yhdessä hypnoottien kanssa.

Antotapa

Esketamiini annetaan hitaana suonensisäisenä tai lihaksensisäisenä injektiona. Tarvittaessa injektio voidaan antaa uudelleen tai valmiste voidaan antaa infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joille verenpaineen tai kallonsisäisen paineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin. Käyttö yksinomaan anestesia-aineena potilaille, joilla on ilmeisiä iskeemisiä sydänvaivoja. Eklampsia ja pre-eklampsia. Samanaikainen ksanttiinijohdosten tai ergometriinin käyttö.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Esketamiinia on käytettävä varoen seuraavissa tilanteissa:

- hypovolemia, dehydraatio tai sydänsairaus, erityisesti sepelvaltimotauti (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti), sydänlihaksen huomattavasti kasvaneen hapenkulutuksen vuoksi.
- dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta ja hoitamaton hypertensio
- epävakaa angina pectoris tai sydäninfarkti viimeisten 6 kuukauden aikana
- lievä tai keskivaikea hypertensio ja takyarytmiat
- kohonnut kallonsisäinen paine ja keskushermoston vauriot tai sairaudet, sillä serebrospinaalisen paineen kohoamista on havaittu ketamiinianestesian yhteydessä
- keuhko- tai ylähengitystieinfektio (esketamiini voimistaa nielurefleksiä, mikä saattaa aiheuttaa laryngospasmin)
- potilailla, joilla on kohonnut silmänpaine (esim. glaukooma) tai silmän puhkaiseva vamma, sekä sellaisen silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, jossa silmänpaine ei saa kohota
- akuutti intermittoiva porfyria (koska se voi mahdollisesti laukaista porfyrisen reaktion)
- kroonisesti tai akuutisti alkoholin vaikutuksen alaiset potilaat
- potilaat, joilla on tai on ollut vakavia psykiatrisia häiriöitä
- riittämättömästi hoidettu kilpirauhasen liikatoiminta
- tilanteet, joissa kohtulihaksen on oltava rentoutuneena (esim. kohdun repeämän vaara tai prolapsoitunut napanuora).

Esketamiini metaboloituu maksassa ja maksapuhdistuma on välttämätön kliinisen vaikutuksen loppumiseksi. Esketamiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu maksan toimintakokeiden epänormaaleista tuloksista, erityisesti pitkäkestoisessa käytössä (> 3 vuorokautta) tai lääkkeiden väärinkäyttötapauksissa. Vaikutuksen kesto voi pidentyä potilailla, joilla on kirroosi tai muuntyyppinen maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä on harkittava tällaisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Hengityslamaa voi ilmetä, jos potilaalle on annettu suuri annos nopeana laskimonsisäisenä injektiona.

Koska aspiraatiota ei voida täysin sulkea pois ja hengityslaman mahdollisuus on olemassa, intubaatio- ja ventilaatiovälineiden täytyy olla saatavilla.

Sydämen toimintaa on tarkkailtava jatkuvasti leikkauksen aikana, jos potilaalla on hypertensiota tai dekompensoitunutta sydämen vajaatoimintaa.

Jos esketamiinia käytetään sokissa olevalle potilaalle, on huomioitava sokkitilojen hoidon yleiset periaatteet (menetetyn veritilavuuden korvaaminen, hapen anto). Erityistä varovaisuutta on noudatettava vaikeissa sokkitiloissa, joissa verenpaine on hädin tuskin tai ei lainkaan mitattavissa.

Koska ylimääräisten anesteettien tai lihasrelaksanttien tarvetta ei voida aina ennakoida, potilaan on suositeltavaa paastota 4–6 tuntia ennen leikkausta aspiraation estämiseksi. Koska nielurefleksit pysyvät yleensä aktiivisina, nielun mekaanista stimulaatiota tulee välttää, ellei käytetä lihasrelaksantteja asianmukaisen tarkkaavaisesti.

Lisääntynyttä syljeneritystä on hoidettava profylaktisesti atropiinilla.

Ylähengitysteiden diagnostisissa ja hoidollisissa toimenpiteissä hyperrefleksia ja laryngospasmit ovat mahdollisia etenkin lapsipotilailla. Tämän vuoksi nieluun, kurkunkopään ja keuhkoputkiin kohdistuvissa toimenpiteissä saattavat lihasrelaksantit ja kontrolloitu ventilaatio olla tarpeen.

Kirurgisissa toimenpiteissä, joihin saattaa liittyä viskeraalista kipua, on huolehdittava lihasrelaksaatiosta ja lisäanalgesiasta (kontrolloitu ventilaatio ja typpioksiduulin/hapen anto).

Polikliinisen anestesian jälkeen potilas tarvitsee kotimatalle saattajan, eikä hänen pidä nauttia alkoholia seuraavien 24 tunnin aikana.

Pitkäaikaiskäyttö

Raseemista ketamiinia pitkäaikaisesti (yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen) käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä. Samanlaisia vaikutuksia voi ilmetä myös esketamiinin väärinkäytön jälkeen (ks. seuraava kappale). Myös maksatoksisuutta on raportoitu potilailla pitkäaikaisessa käytössä (yli 3 vuorokautta).

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Raseemisen ketamiinin väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu. Ilmoitusten mukaan raseeminen ketamiini aiheuttaa monenlaisia oireita, mm. takautumia, hallusinaatioita, dysforiaa, ahdistuneisuutta, unettomuutta tai ajan ja paikan tajun hämärtymistä. Myös kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, ja maksatoksisuustapauksia on raportoitu. Samanlaisia vaikutuksia ei siksi voida sulkea pois esketamiinin käytön jälkeen.

Esketamiiniriippuvuus ja -toleranssi voivat kehittyä yksilöille, jotka ovat aiemmin olleet lääkkeiden väärinkäyttäjää tai lääkeriippuvaisia. Siksi esketamiinia on määrättävä ja annosteltava varoen.

Anestesiasta herättäessä ilmenevien psyykkisten reaktioiden vaaraa (ks. myös kohta 4.8) voidaan pienentää huomattavasti antamalla samanaikaisesti bentsodiatsepiinia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) millilitraa kohti, eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Kouristuskynnys saattaa madaltua samanaikaisen ksantiinijohdosten (esim. aminofylliini, teofylliini) käytön yhteydessä, ja näitä yhdistelmiä on vältettävä.

Valmistetta ei saa käyttää yhdessä ergometriinin kanssa.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta:

Sympatomimeetit (joko suoraan tai epäsuorasti vaikuttavat), kilpirauhashormonit ja vasopressiini saattavat nostaa verenpainetta ja nopeuttaa sykettä, mikä on otettava huomioon, kun niitä annetaan samanaikaisesti esketamiinin kanssa.

Yhdistäminen unilääkkeisiin, bentsodiatsepiineihin tai psykoosilääkkeisiin vähentää haittavaikutuksia mutta myös pidentää esketamiinin vaikutuksen kestoja.

Samaan aikaan esketamiinin kanssa annetut barbituraatit ja/tai opiaatit voivat pidentää toipumisvaihetta.

Diatsepaami tunnetusti pidentää raseemisen ketamiinin puoliintumisaikaa ja sen farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän vuoksi myös esketamiiniannosta on ehkä muutettava.

Halogenoitujen hiilivetyjen (esim. halotaani, isofluraani, desfluraani, sevofluraani) anestesiavaikutus voimistuu, jos annetaan esketamiinia. Siksi halogenoitujen hiilivetyjen annostusta voi olla tarpeen pienentää.

Esketamiinin käyttö voi pidentää nondepolarisoivien (esim. pankuroni) ja depolarisoivien (esim. suksametoni) lihasrelaksanttien vaikutusta.

Adrenaliinin aiheuttama sydämen rytmihäiriöiden riski voi kasvaa, jos samaan aikaan annetaan esketamiinia ja halogenoituja hiilivetyjä.

Verenpaineen nousua on havaittu annettaessa samaan aikaan esketamiinia ja vasopressiiniä.

CYP3A4-entsyymien toimintaa estävät lääkkeet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena on CYP3A4-substraatin, kuten esketamiinin, suurentunut pitoisuus plasmassa. Kun esketamiinia annetaan yhtäaikaaisesti CYP3A4-entsyymiä estävien lääkkeiden kanssa, esketamiinin annostelua voidaan joutua pienentämään halutun kliinisen lopputuloksen saavuttamiseksi.

CYP3A4-entsyymien toimintaa indusoivat lääkkeet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa, jolloin tuloksena on CYP3A4-substraatin, kuten esketamiinin, pienentynyt pitoisuus plasmassa. Kun esketamiinia annetaan yhtäaikaaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kanssa, esketamiinin annostelua voidaan joutua suurentamaan halutun kliinisen lopputuloksen saavuttamiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esketamiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Lisääntymistutkimukset eläimillä ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Esketamiinin käyttöä raskauden aikana on rajoitettava, ja sitä tulisi antaa vain, jos lääkkeen mahdolliset hyödyt äidille arvioidaan suuremmiksi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva haitta.

Esketamiini läpäisee istukan ja voi aiheuttaa synnytyksenaikaisessa käytössä vastasyntyneelle hengitysvajauksen.

Imetys

Esketamiini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta vaikutus lapseen on epätodennäköinen hoitoannoksia käytettäessä.

Hedelmällisyys

Esketamiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Esketamiinihoito voi heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon erityistä valppautta edellyttävissä tilanteissa, kuten autoa ajettaessa.

Potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita vähintään 24 tuntiin esketamiinianestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään. Hermostoon ja psyykeen kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos esketamiinia käytetään ainoana anestesia-aineena.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen	< 1/10 000
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Anafylaksia.
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Heräämisreaktiot ¹ . Näitä ovat elävääntuntuiset unet, myös painajaiset, huimaus ja motorinen levottomuus ² .
Tuntematon	Hallusinaatiot, dysforia, ahdistuneisuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen.

Hermosto	
Melko harvinainen	Tooniset ja klooniset liikkeet, jotka voivat muistuttaa kouristeluja (lisääntyneen lihasjänteyden vuoksi) ja nystagmus.
Silmät	
Yleinen	Näön sumentuminen.
Melko harvinainen	Diplopia, silmänpaineen kohoaminen.
Sydänsairaudet	
Yleinen	Ohimenevä takykardia, verenpaineen nousu ja sydämen sykkeen kiihtyminen (noin 20 % lähtöarvosta on yleistä).
Harvinainen	Rytmihäiriöt, bradykardia.
Verisuonisto	
Harvinainen	Hypotensio (etenkin verenkiertosokin yhteydessä).
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Lisääntynyt keuhkoverenkiertovastus, limanerityksen lisääntyminen. Lisääntynyt hapenkulutus, kurkunpään spasmit ja ohimenevä hengitysvajaus (hengitysvajauksen riski riippuu tavallisesti annoksesta ja injektio nopeudesta.)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi ja oksentelu, syljenerityksen lisääntyminen.
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset. Lääkkeen aiheuttama maksavaurio ³ .
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Rokon kaltainen ihottuma, eksanteema.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Kipu ja punoitus pistoskohdassa.

¹ Kun esketamiinia käytetään ainoana anestesia-aineena, heräämisvaiheeseen saattaa liittyä annoksesta riippuvaisia reaktioita jopa 30 %:lla potilaista.

² Näiden tapahtumien esiintyvyyttä voidaan vähentää merkittävästi antamalla potilaalle bentsodiatsepiinia.

³ Pitkäaikainen käyttö (yli 3 vuorokautta).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen klinisiä oireita ovat kouristelu, sydämen rytmihäiriöt ja hengityspysähdys.

Hengityspysähdystä hoidetaan avustamalla hengitystä tai kontrolloidulla ventilaatiolla, kunnes riittävä spontaani hengitys palautuu.

Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla diatsepaamilla. Jos diatsepaamihoidolla ei saada riittävä vastetta, fenytoiiniin tai tiopentaalin antoa suositellaan.

Spesifistä antidootia ei tällä hetkellä tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-, muut yleisanestesia-aineet, ATC-koodi: N01A X14

Vaikutusmekanismi

Esketamiini on kiraalinen sykloheksanonijohdos, jolla on analgeettinen vaikutus ja annoksen suureudessa anestesiavaikutus. Esketamiini saa aikaan nk. dissosiativisen anestesian. Esketamiini vaikuttaa aivojen assosiaatiatoroihin, mikä aiheuttaa katalepsian kaltaisen tilan sekä tajunnan- ja muistinmenetyksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Raseemisen ketamiinin komponentit ovat (S)-ketamiini (esketamiini) ja (R)-ketamiini. Analgeettinen vaikutus perustuu pääasiassa esketamiinin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreita salpaavaan vaikutukseen. (R)- ja (S)-isomeerien analgeetti-anesteettivaikutuksen suhde on noin 1:3.

Kliininen teho ja turvallisuus

Esketamiinilla on huomattavan tehokas puuduttava vaikutus selkäyttimeen ja ääreishermostoon.

Esketamiini ei aiheuta hengityksen ja verenkierron heikkenemistä, ja se vaikuttaa vain marginaalisesti suojareflekseihin. Esketamiinianestesian aikana lihaskireys säilyy tai lisääntyy, joten suojarefleksit eivät yleensä heikkene. Kouristuskynnys ei alene. Potilaan hengittäessä spontaanisti kallonsisäinen paine lisääntyy, mutta tämä voidaan estää huolehtimalla riittävästä keuhkoventilaatiosta.

Sympatomimeettisen vaikutuksensa vuoksi esketamiini nostaa verenpainetta ja sykettä, minkä seurauksena sydänlihaksen hapenkulutus ja sepelvaltimoverenkierto lisääntyvät. Esketamiinilla on sydämen supistusvoimaa ja rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus. Ääreisvastus muuttuu tuskin lainkaan vastakkaisten vaikutusten vuoksi.

Esketamiinin annon jälkeen voidaan havaita kohtalaista hyperventilaatiota, joka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi verikaasuihin.

Esketamiinilla on keuhkoputkia laajentava vaikutus, minkä johdosta sitä voidaan käyttää astman hoidossa ja status astmaticuksen vuoksi tehtävän ventilaation yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Esketamiinin farmakokinetiikka ja raseemisen (\pm) ketamiinin farmakokinetiikka eroavat toisistaan vain hyvin vähän tai ei lainkaan. Siten voidaan viitata raseemisen ketamiinin farmakokinetiikkaan (jäljempänä ketamiini). Ketamiinin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Imeytyminen

Ketamiini imeytyy nopeasti lihakseen injektioimisen jälkeen, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Rasvaliukoisuus on suuri.

Ketamiini kulkeutuu nopeasti verekkäisiin kudoksiin (esim. sydän, keuhkot ja aivot), sen jälkeen lihaksiin ja perifeerisiin kudoksiin ja lopulta rasvaan. Ihmiselle boluksena laskimoon annetun 2,5 mg/kg:n ketamiiniannoksen jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja jakautumisvaiheen puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, mikä vastaa anestesiavaikutuksen kestoa (noin 20 minuuttia). Laskimoon boluksena annetun 1 mg/kg:n esketamiiniannoksen jälkeen esketamiinin pitoisuus plasmassa on 1 minuutin kuluttua noin 2,6 mikrog/ml ja 5 minuutin kuluttua noin 0,9 mikrog/ml. Lihakseen annetun 0,5 mg/kg:n esketamiiniannoksen jälkeen esketamiinin huippupitoisuus plasmassa on 25 minuutin jälkeen noin 0,14 mikrog/ml.

Biotransformaatio

Ketamiini pilkkoutuu maksassa demetyloitumalla (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) norketamiiniksi, joka on huomattavasti vähemmän aktiivinen päämetaboliitti, sekä muiksi, käytännössä inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Metabolia on nopeaa ja lähes täydellistä. Metabolinen puhdistuma on 1 200–1 500 ml/min.

Eliminaatio

Ketamiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika vaihtelee 79 minuutista (jatkuvan infuusion jälkeen) 186 minuuttiin (pienen laskimonsisäisten annosten jälkeen). Ketamiini ja sen metaboliitit poistuvat 98-prosenttisesti munuaisten kautta ja 2 % poistuu ulosteiden kautta. Vain pieni määrä säilyy muuttumattomana. Kaikkiaan noin 95 % lääkeaineesta eliminoituu ensimmäisten 24 tunnin aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suonensisäisesti annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten tutkimuksissa toksisuuteen liittyvät oireet johtuivat esketamiinin korostuneista farmakodynaamisista vaikutuksista.

Geenitoksisuutta koskevissa tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* ei ilmennyt näyttöä genotoksisesta potentiaalista. Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuutta koskeneessa peri/postnataalisessa tutkimuksessa rotilla todettiin kohonnutta syntymänjälkeistä kuolleisuutta enintään 4 vuorokauden ajan synnytyksen jälkeen kaikissa annosryhmissä. Tulosten voidaan todennäköisesti katsoa johtuvan emojen riittämättömästä jälkeläisten hoitamisesta.

Vaikutuksia muihin lisääntymisominaisuuksiin ei havaittu missään annosryhmässä. Vastaavasti vaikutusta ei havaittu F1-sukupolven vanhemmissa tai niiden lisääntymiskäyttäytymisessä. Teratogeenisistä ominaisuuksista ei ole merkkejä.

Julkaistut eläinkokeet (mukaan lukien kädellisillä) annostuksilla, jotka johtavat kevyeen tai kohtalaiseen anestesiaan, osoittavat, että anestesia-aineiden käyttö aivojen nopean kasvujakson tai synaptogeenien aikana johtaa solukatoon kehittyvässä aivoissa, mikä voi olla yhteydessä pitkittyneisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Esketamiini on kemiallisesti yhteensopimaton barbituraattien, diatsepaamin ja doksapraamin kanssa sakan muodostumisen vuoksi. Niitä ei saa antaa samalla ruiskulla ja neulalla. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Kestoaika laimentamisen jälkeen

Älä säilytä kylmässä. Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun tai ensimmäistä kertaa avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml, 5 ml ja 10 ml liuosta värittömissä OPC ("one-point cut") -lasiampulleissa. Ampullien eri vahvuudet ja tilavuudet on merkitty tietynvärisillä renkailla.

Ampullit ovat polyvinyylikloridimuovikalvojen sisällä. Suojakalvot on pakattu kartonkipakkaukseen.

Pakkauskoot:

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

5 tai 10 kpl 5 ml:n ampulleja

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

5 tai 10 kpl 2 ml:n ampulleja

5 tai 10 kpl 10 ml:n ampulleja

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset valmisteet tulee aina tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä hiukkasaineksen ja värin muutosten varalta, mikäli liuos ja pakkaus sen mahdollistavat. Liuosta ei saa käyttää, jos sen väri on muuttunut tai se on sameaa tai jos siinä havaitaan hiukkasia.

Vain kertakäyttöön. Lääkevalmiste on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

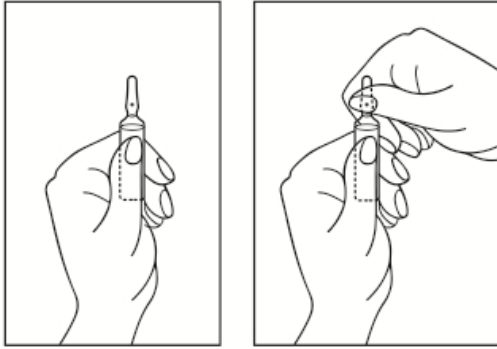
Esketamine Kalceks voidaan sekoittaa seuraavien liuosten kanssa:

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos injeksiota varten
- 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos injeksiota varten

Sen jälkeen, kun Esketamine Kalceks on laimennettu pitoisuuksiin 1 mg/ml ja 2 mg/ml edellä mainittuihin liuoksiin, valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina ollessaan kosketuksessa PVC- ja EVA-infuusiopusseihin, PVC- ja polyetyleeniletkuihin ja polypropeeni- ja polykarbonaattiruiskuihin.

Ohjeet ampullin avaamiseen:

- 1) Käännä ampullin värillinen pää ylöspäin. Jos liuosta on ampullin yläosassa, napauta sitä varoen sormella, jotta kaikki liuos valuu ampullin alaosaan.
- 2) Käytä avaamiseen molempia käsiä: pitele yhdellä kädellä ampullin alaosaa ja katkaise ampullin yläosa toisella kädellä värillisestä päästä pois päin (ks. kuvat alla).



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tel: +371 67083320
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/ml: 36613
25 mg/ml: 36614

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.10.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.02.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.08.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esketamine Kalceks 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Esketamine Kalceks 25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

Varje ml lösning innehåller 5 mg esketamin (motsvarande 5,77 mg esketaminhydroklorid).
Varje 5 ml-ampull innehåller 25 mg esketamin (motsvarande 28,85 mg esketaminhydroklorid).

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

Varje ml lösning innehåller 25 mg esketamin (motsvarande 28,85 mg esketaminhydroklorid).
Varje 2 ml-ampull innehåller 50 mg esketamin (motsvarande 57,7 mg esketaminhydroklorid).
Varje 10 ml-ampull innehåller 250 mg esketamin (motsvarande 288,5 mg esketaminhydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje 2 ml-ampull innehåller 2,36 mg natrium.
Varje 5 ml-ampull innehåller 15,75 mg natrium.
Varje 10 ml-ampull innehåller 11,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.
Lösningens pH är 3,0-5,0.
Osmolalitet är 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Induktion och underhåll av generell anestesi, som enda anestesiläkemedel eller i kombination med annat anestesiläkemedel.
- Anestesi och smärtlindring (analgesi) inom akutmedicin.
- Komplement till regional- eller lokalanestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för sjukhusanvändning eller prehospital akutsjukvård. Esketamin får endast administreras av eller under ledning av en specialist inom anesthesiologi. Utrustning för att säkerställa vitala funktioner ska finnas tillgänglig.

Vid användning av esketamin bör om möjligt sedvanliga riktlinjer för fasta följas, dvs. 4 till 6 timmar före anestesi.

Även om esketamin endast har en liten påverkan på skyddsreflexerna i svalget och luftvägarna kan risken för aspiration av flytande eller fast material inte uteslutas helt. Höga doser eller för snabb intravenös administrering kan leda till andningsdepression.

Ökad salivutsöndring kan förekomma vid användning av esketamin, vilket kan förebyggas genom att ge patienten atropin eller annat antikolinergiskt läkemedel.

Vuxna

För induktion av generell anestesi ges 0,5 till 1 mg/kg esketamin intravenöst eller 2 till 4 mg/kg intramuskulärt.

För underhåll av generell anestesi ges halva den initiala dosen vid behov, normalt var 10:e till 15:e minut.

Esketamin kan även administreras som en kontinuerlig infusion i dosen 0,5 till 3 mg/kg/timme.

Hos patienter med multipla skador och patienter med dåligt allmäntillstånd krävs dosreducering. Till exempelvis patienter i chock ska dosen minskas till ungefär hälften av den normala.

För komplement till analgetikum vid regional- eller lokalanestesi administreras 0,125 till 0,25 mg esketamin/kg/timme som intravenös infusion.

För smärtlindring inom akutmedicin administreras 0,25 till 0,5 mg esketamin/kg intramuskulärt eller 0,125 till 0,25 mg/kg som en långsam intravenös injektion.

Som med andra allmänna anestesimedel varierar det individuella svaret på esketamin något beroende på dosen, administreringsvägen, patientens ålder och samtidig användning av andra medel, och därför kan doseringsrekommendationen inte vara definitiv. Dosen ska titreras mot patientens behov.

Nedsatt leverfunktion

Vid otillräcklig leverfunktion ska en dosminskning övervägas hos patienter diagnostiserade med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Dosering av esketamin för subgrupper av pediatrika patienter i olika åldrar har inte studerats tillräckligt. Baserat på den begränsade information som är tillgänglig, förväntas doseringen till pediatrika patienter inte skilja sig väsentligt från doseringen för vuxna.

Observera:

Vid pediatrik kirurgi, liksom inom akutmedicin, används esketamin nästan uteslutande som ensamt medel. Vid andra indikationer rekommenderas en kombination med hypnotika.

Administreringssätt

Esketamin ges som en långsam intravenös eller intramuskulär injektion. Vid behov kan injektionen upprepas eller beredningen ges som en infusion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk. Som enda anestesiläkemedel hos patienter med manifesta ischemiska hjärtsjukdomar.

Eklampsi och preeklampsi.

I kombination med xantinderivat och ergometrin.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Se även avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.

4.4 Varningar och försiktighet

Esketamin ska användas med försiktighet i följande situationer:

- hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom särskilt kransartärsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, myokardischemi och hjärtinfarkt), på grund av den avsevärda ökningen av hjärtats syreförbrukning.
- dekompenenserad hjärtsvikt och obehandlad hypertoni.
- instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna.
- lindrig till måttlig hypertoni och takyarytmier.
- förhöjt intrakraniellt tryck och skada eller sjukdom i centrala nervsystemet, eftersom en höjning av det cerebrospinala trycket har beskrivits i samband med ketamin som anestesiläkemedel.
- infektion i lungorna eller de övre luftvägarna (esketamin ökar kräkreflexens känslighet, vilket kan orsaka laryngospasm).
- hos patienter med förhöjt intraokulärt tryck (t.ex. glaukom), penetrerande ögonskada och i samband med ögonundersökning eller ögonkirurgi då det intraokulära trycket inte bör höjas.
- akut intermitterent porfyri (p.g.a. risken för att utlösa en porfyrireaktion).
- patienter med kronisk eller akut alkoholpåverkan.
- patienter som har eller har haft allvarliga psykiska störningar.
- otillräckligt behandlad hypertyreos.
- situationer som kräver en avslappnad livmodermuskel (t.ex. vid hotande livmoderuptur eller navelsträngsframfall).

Esketamin metaboliseras i levern och leverclearance krävs för att de kliniska effekterna ska avklinga. Avvikande leverfunktionsvärden i samband med användning av esketamin har rapporterats, särskilt vid långtidsanvändning (> 3 dagar) eller missbruk. Förlängd effektduration kan förekomma hos patienter med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning. Dosminskning ska övervägas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Vid höga doser eller snabb intravenös injektion kan andningsdepression uppkomma.

Eftersom aspiration inte helt kan uteslutas och på grund av risken för andningsdepression måste utrustning för intubation och ventilation finnas tillgänglig.

Kontinuerlig övervakning av hjärtfunktion under kirurgi krävs för patienter med hypertoni eller hjärtdekomensation.

Om esketamin används till patienter i chock måste principerna för chockbehandling (volymersättning, syreförsörjning) beaktas. Särskild försiktighet krävs vid allvarliga chocktillstånd då det är svårt eller omöjligt att mäta blodtrycket.

Eftersom behovet av ytterligare anestesiläkemedel eller muskelavslappnande medel inte alltid kan förutsägas, är det rekommenderat att patienten fastar 4-6 timmar före operation för att förhindra aspiration. Eftersom reflexerna i svalget i regel fortfarande är aktiva bör mekanisk stimulering av svalget undvikas, såvida inte muskelavslappnande medel används på korrekt sätt.

Ökad salivutsöndring ska behandlas förebyggande med atropin.

Vid diagnostiska och terapeutiska ingrepp i de övre luftvägarna kan hyperreflexi och laryngospasm förekomma, i synnerhet hos barn. Av denna anledning kan administrering av muskelavslappnande medel och kontrollerad ventilation vara nödvändigt vid ingrepp i svalg, struphuvud och lufrör.

Vid kirurgiska ingrepp där visceral smärta kan uppstå är muskelavslappning och tilläggsanalgesi (kontrollerad ventilation och administrering av lustgas/syrgas) motiverat.

Efter poliklinisk anestesi bör patienten ledsagas hem, och patienten bör avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna.

Långtidsanvändning

Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, har rapporterats vid långtidsanvändning (en månad till flera år) av racemiskt ketamin. Liknande effekter kan också förekomma efter missbruk av esketamin (se nedan). Levertoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (> 3 dagar).

Missbruk och beroende

Missbruk av racemiskt ketamin har rapporterats. Enligt rapporterna orsakar racemiskt ketamin en rad symtom, bland andra flashbacks, hallucinationer, dysföri, oro, sömnlöshet och desorientering. Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, och fall av levertoxicitet har också rapporterats. Liknande effekter till följd av esketaminanvändning kan därför inte uteslutas.

Esketaminberoende och -tolerans kan utvecklas hos personer som tidigare har missbrukat eller varit beroende av droger. Därför ska försiktighet iaktas vid förskrivning och administrering av esketamin.

Risken för psykiska reaktioner vid uppvaknandet efter narkos (se även avsnitt 4.8) kan minskas kraftigt genom samtidig administrering av en bensodiazepin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering som är kontraindicerad

Kramptröskeln kan sänkas i kombination med xantinderivat (till exempel aminofyllin, teofyllin) och därför ska dessa kombinationer undvikas.

Läkemedlet ska inte användas tillsammans med ergometrin.

Samtidig administrering där försiktighet ska iaktas

Sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande), sköldkörtelhormoner och vasopressin kan höja blodtrycket och öka pulsen, vilket bör beaktas vid samtidig administrering med esketamin.

Biverkningarna minskar i kombination med hypnotika, bensodiazepiner eller neuroleptika, men effekten av esketamin förlängs.

Barbiturater och opiater som ges samtidigt med esketamin kan förlänga uppvakningsfasen.

Diazepam ökar halveringstiden för racemiskt ketamin och förlänger dess farmakodynamiska effekter. Därför kan dosjusteringar krävas även för esketamin.

Administrering av esketamin förstärker den anestetiska effekten av halogenerade kolväten (till exempel halotan, isofluran, desfluran och sevofluran) och därför kan doseringen av halogenerade inhalationsanestetika behöva minskas.

Användning av esketamin kan förlänga effekten av icke-depolariserande (till exempel pankuron) och depolariserande (till exempel suxameton) muskelavslappande medel.

Risken för hjärtarytmi efter administrering av adrenalin kan öka vid samtidig administrering av esketamin och halogenerade inhalationsanestetika.

Förhöjt blodtryck har observerats vid samtidig administrering av esketamin och vasopressin.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, som t.ex. esketamin. Vid samtidig administrering av esketamin med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzym kan esketamindosen behöva sänkas för att uppnå det önskade kliniska resultatet.

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till minskade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, som t.ex. esketamin. Vid samtidig administrering av esketamin med läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym kan ökad dosering av esketamin krävas för få önskat kliniskt resultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data om användningen av esketamin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Användning av esketamin ska begränsas under graviditet och inte administreras förrän man har bedömt att den potentiella nyttan för modern är större än den möjliga risken för barnet.

Esketamin passerar över placentabarriären och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet om det ges under förlossning.

Amning

Esketamin utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser är risken för påverkan på barnet osannolik.

Fertilitet

Det finns inga data om esketamins effekter på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med esketamin kan sänka reaktionsförmågan. Detta bör tas i beaktande i situationer då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

Patienten bör inte köra bil eller använda maskiner inom minst 24 timmar efter administrering av anestesiläkemedel med esketamin.

4.8 Biverkningar

Biverkningar beror normalt på dosen och injektionshastigheten och är oftast spontant reversibla. Biverkningar i nervsystemet och psykiska biverkningar är mer vanliga om esketamin ges som enda anestesiläkemedel.

Biverkningarna har klassificerats utifrån frekvens enligt följande:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaxi
Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Uppvakningsreaktioner ¹ Dessa omfattar drömmar som känns verkliga, inklusive mardrömmar, yrsel och motorisk rastlöshet ²
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, dysfori, ångest och desorientering
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Toniska och kloniska rörelser som kan likna kramper (till följd av ökad muskeltonus), och nystagmus
Ögon	
Vanliga	Dimsyn
Mindre vanliga	Diplopi, förhöjt intraokulärt tryck

Hjärtat	
Vanliga	Tillfällig takykardi, förhöjt blodtryck och ökad puls (med cirka 20 % av utgångsnivån är vanligt)
Sällsynta	Arytmier, bradykardi
Blodkärl	
Sällsynta	Hypotoni (framför allt i samband med cirkulatorisk chock)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Ökat vaskulärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring. Ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression (risken för andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktionsvärden Läkemedelsinducerad leverskada ³
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Morbilliforma hudutslag, exantem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Smärta och rodnad vid injektionsstället

¹ När esketamin används som enda anestesiläkemedel kan dosberoende reaktioner uppstå under uppvakningsskedet hos upp till 30 % av patienterna.

² Frekvensen av sådana händelser kan minskas kraftigt genom samtidig administrering av en bensodiazepin.

³ Långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kliniska symtom på överdosering är kramper, hjärtarytmier och andningsstillestånd.

Andningsstillestånd behandlas genom assisterad eller kontrollerad ventilation till dess att adekvat spontan andning återställts.

Kramper behandlas genom intravenös administrering av diazepam. Om behandling med diazepam inte ger ett tillräckligt svar rekommenderas administrering av fenytoin eller tiopental.

Det finns för närvarande inga kända antidoter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, övriga allmänna anestesiläkemedel, ATC-kod: N01A X14

Verkningsmekanism

Esketamin är ett kiralt cyklohexanonderivat med analgetisk och, vid högre doser, anestetisk effekt. Esketamin bildar ett så kallat dissociativt anestesimedel. Genom att störa associationsbanorna i hjärnan inducerar esketamin ett kateleptiskt tillstånd som medför medvetlöshet och amnesi.

Farmakodynamisk effekt

Ketamin-racematkomponenterna omfattar (S)-ketamin (esketamin) och (R)-ketamin. Den analgetiska effekten beror primärt av blockaden av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorerna genom esketamin. Den anestetiska–analgetiska potensen mellan (R)- och (S)-isomeren är cirka 1:3.

Klinisk effekt och säkerhet

Esketamin har en betydande lokal anestetisk effekt på ryggmärgen och de perifera nerverna.

Esketamin orsakar inte andnings- eller cirkulationsdepression och har endast en marginell påverkan på skyddsreflexerna. Under anestesi med esketamin bibehålls eller ökar muskeltonus, och skyddsreflexerna försämras normalt inte. Kramptröskeln sänks inte. Vid spontan andning sker en höjning av det intrakraniella trycket, vilken kan undvikas med hjälp av adekvat ventilation av lungorna.

Till följd av en sympatomimetisk effekt ger esketamin förhöjt blodtryck och ökad hjärtfrekvens, vilket leder till att hjärtats syreförbrukning och blodflödet i kranskärnen ökar. Esketamin har en negativ inotropisk och antiarytmisk effekt på hjärtat. Det perifera motståndet förändras knappt på grund av motsatta effekter.

Efter administrering av esketamin kan måttlig hyperventilation observeras men detta har dock ingen betydande effekt på blodgaserna.

Esketamin har en luftrörsvidgande effekt vilket gör preparatet lämpligt för astmatiska patienter samt vid assisterad ventilation av patienter med *status asthmaticus*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns inga eller endast små skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna hos esketamin och racemiskt (\pm)-ketamin. Därför hänvisas till resultat med racemiskt ketamin (nedan kallat ketamin). Farmakokinetiken för ketamin är linjär.

Absorption

Ketamin tas upp snabbt efter intramuskulär administrering och är biotillgängligt till cirka 90 %.

Distribution

Bindningsgraden till plasmaprotein är omkring 50 %. Lipidlösligheten är hög.

Ketamin distribueras snabbt till vävnader med hög perfusion (t.ex. hjärta, lungor och hjärna), följt av muskel- och perifera vävnader och därefter fett. Vid en intravenös bolusdos på 2,5 mg/kg varar distributionsfasen för ketamin i cirka 45 minuter, med en halveringstid på 10 till 15 minuter, vilket förknippas med varaktigheten för den analgetiska effekten (ungefär 20 minuter), hos människa. Plasmakoncentrationerna för esketamin är cirka 2,6 $\mu\text{g/ml}$ vid 1 minut och 0,9 $\mu\text{g/ml}$ vid 5 minuter efter en intravenös bolusdos av esketamin på 1 mg/kg. Maximal plasmakoncentration av esketamin är cirka 0,14 $\mu\text{g/ml}$ vid 25 minuter efter en intramuskulär dos av esketamin på 0,5 mg/kg.

Metabolism

Ketamin metaboliseras i levern genom demetylering (via cytokrom P450-systemet) till den betydligt mindre potenta huvudsakliga metaboliten norketamin och andra inaktiva metaboliter.

Enzymet CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, med mindre bidrag från CYP2B6 och CYP2C9. Metabolismen är snabb och nästan fullständig; metabolisk clearance är 1 200 till 1 500 ml/min

Eliminering

Den slutliga halveringstiden för ketamin är mellan 79 minuter (efter kontinuerlig infusion) och 186 minuter (efter intravenös administrering av lågdos). Ketamin och dess metaboliter elimineras till 98 % via njurarna och till 2 % via avföringen, och endast en liten del elimineras i oförändrad form. Totalt sett elimineras omkring 95 % under de första 24 timmarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med enstaka och upprepad intravenös administrering berodde toxicitetssymtom på överdriven farmakodynamisk effekt av esketamin.

In vitro- och *in vivo*-studier avseende genotoxicitet visade ingen genotoxisk potential. Inga långtidsstudier avseende karcinogenicitet genomfördes.

I studier avseende reproduktionstoxicitet påvisades en ökad postnatal dödlighet upp till dag 4 efter födseln i en peri/postnatal studie i råttor för alla dosgrupper, vilket troligen beror på att moderdjuren gav otillräcklig omvårdnad. Andra reproduktionsparametrar påverkades inte i någon dosgrupp. Föräldrarna i F1-generationen och deras reproduktionsbeteende påverkades heller inte. Det fanns inga tecken på teratogena egenskaper.

Publicerade djurstudier (inklusive primater) vid doser som resulterat i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under hjärnans snabba tillväxtperiod eller synaptogenes resulterar i cellförlust hos den utvecklande hjärnan som kan associeras till långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Esketamin är kemiskt inkompatibelt med barbiturater, diazepam och doxapram på grund av att fällningar bildas. De ska inte administreras med samma spruta och nål. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet efter spädning

Förvaras i skydd mot kyla. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter förpackningens öppnande har visats under 48 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende ska utspätt läkemedel användas direkt, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml, 5 ml och 10 ml färglösa glasampuller med en brytpunkt. Ampuller är markerade med en särskilt färgkodad ring för respektive styrka och volym.

Ampuller är förpackade i omslag av PVC-film. Omslagen är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Esketamine Kalceks **5 mg/ml**

5 eller 10 ampuller à 5 ml

Esketamine Kalceks **25 mg/ml**

5 eller 10 ampuller à 2 ml

5 eller 10 ampuller à 10 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras okulärt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, så långt lösningen och dess behållare gör det möjligt. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk. Läkemedlet ska användas omedelbart efter ampullens öppnande. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

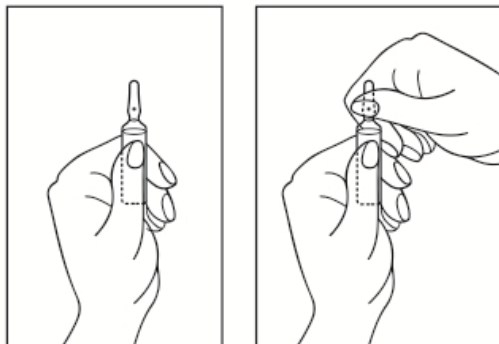
Esketamine Kalceks kan blandas med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning

Efter spädning till 1 mg/ml och 2 mg/ml med ovan nämnda lösningar är Esketamine Kalceks kemiskt och fysikaliskt stabilt vid kontakt med PVC- och EVA-infusionspåsar, PVC- och polyetenslangar samt polypropen- och polykarbonatsprutor.

Anvisningar för öppnande av ampull:

- 1) Vrid ampullen med den färgade pricken vänd uppåt. Om det finns någon lösning i den övre delen av ampullen, knacka försiktigt med fingret så att all lösning samlas i den nedre delen av ampullen.
- 2) Använd båda händerna för att öppna; håll den nedre delen av ampullen i en hand och använd den andra handen för att bryta av toppen på ampullen i riktning bort från den färgade punkten (se bilderna nedan).



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/ml: 36613
25 mg/ml: 36614

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.10.2019
Datum för den senaste förnyelsen: 08.02.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.08.2024