

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketanest-S 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Ketanest-S 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ketanest-S 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 5 mg esketamiinia esketamiinihydrokloridina (5,77 mg).
Yksi 5 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 28,85 mg, joka vastaa 25 mg esketamiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 3,2 mg/ml.

Ketanest-S 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 25 mg esketamiinia esketamiinihydrokloridina (28,83 mg).
Yksi 2 ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 57,66 mg, joka vastaa 50 mg esketamiinia.
Yksi 10ml:n ampulli injektio-/infuusionestettä sisältää esketamiinihydrokloridia 288,3 mg, joka vastaa 250 mg esketamiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium 1,2 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.
Kirkas, väritön neste.
pH 3,0–5,0
Osmolaalisuus = 270–310 mosm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- yleisanestesian induktio ja ylläpito, joko ainoana anestesia-aineena tai yhdistettynä toisiin anestesia-aineisiin
- anestesiaan ja kivunlievitykseen ensiaputilanteissa
- regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkityksenä

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain sairaalakäyttöön tai ensihoitoyksiköiden käyttöön. Esketamiinia saa antaa vain anestesiologian erikoislääkäri tai muu terveydenhoidon ammattihenkilö hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esketamiinin käytössä on mahdollisuuksien mukaan noudatettava tavanomaisia paastoamishojeita, 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 laskimonsisäinen anto voivat lamata potilaan hengityksen.

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

Esketamiini injisoidaan hitaasti laskimoon tai lihakseen. Injektio voidaan tarvittaessa toistaa tai valmiste antaa infuusiona.

Yleisanestesian induktiossa potilaalle annetaan esketamiinia 0,5–1 mg/kg laskimoon tai 2–4 mg/kg lihakseen.

Yleisanestesian ylläpidossa injisoidaan puolet aloitusannoksesta tarvittaessa, tavallisesti 10–15 minuutin välein.

Esketamiini voidaan antaa potilaalle myös jatkuvana infuusiona, jolloin annos on 0,5–3 mg/kg/h.

Annosta on pienennettävä monivammapotilaille sekä potilaille, joiden yleistila on huono. Esimerkiksi sokkipotilaille annos on pienennettävä noin puoleen normaaliannoksesta.

Regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkitykseksi analgeettina potilaalle annetaan esketamiinia 0,125–0,25 mg/kg/h laskimoinfuusiona.

Ensiaputilanteisiin liittyvässä analgesiassa esketamiiniannos on 0,25–0,5 mg/kg lihakseen tai 0,125–0,25 mg/kg laskimoon hitaana injektiona.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytössä 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 määrittää potilaan vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat

Esketamiinin annostusta eri-ikäisten lapsipotilaiden eri alaryhmissä ei ole tutkittu riittävästi. Saatavissa olevan niukan tiedon perusteella lapsipotilaiden annostuksen ei katsota eroavan olennaisesti aikuisten annostuksesta.

Huomautus:

Lastenkirurgiassa, samoin kuin ensihoidossa, esketamiinia käytetään useimmiten yksinään. Muissa käyttöaiheissa suositellaan sen antamista yhdessä unilääkkeiden kanssa.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joille verenpaineen tai aivopaineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin. Käyttö yksinomaisten anestesia-aineena potilaille, joilla on selvästi havaittavia iskeemisiä sydänvaivoja.

Eklampsia ja pre-eklampsia.

Samanaikainen ksantiinjohdoksien 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 tapauksissa:

- sydämen kompensoitumaton vajaatoiminta ja hoitamaton verenpainetauti
- epästabiili angina pectoris
- kohonnut aivopaine sekä keskushermoston vauriot tai sairaudet, koska ketamiinanestesian yhteydessä on kuvattu aivopaineen kohoamista
- sellaisten silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota
- kroonisesti tai akuutisti alkoholin vaikutuksen alaiset potilaat
- potilaat, joilla on tai on ollut vakavia psyykkisiä häiriöitä
- riittämättömästi hoidettu kilpirauhasen liikatoiminta
- tilanteet, joissa kohtulihaksen on oltava rentoutuneena (esim. uhkaava kohdun repeämä 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 päivää) tai lääkkeiden väärinkäyttötapauksissa. Vaikutuksen kesto voi pidentyä potilailla, joilla on kirroosi tai muuntyyppinen maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentämistä on harkittava tällaisilla potilailla.

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

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

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 lähimmän vuorokauden aikana.

Pitkäaikaiskäyttö

Raseemista ketamiinia pitkäaikaisesti (yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen) käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, akuutteja munuaisvaurioita, hydronefroosia ja virtsanjohdinsairauksia, etenkin ketamiinin väärinkäytön yhteydessä. Samanlaisia vaikutuksia voi ilmetä myös esketamiinin väärinkäytön jälkeen. 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, epämiellyttävää oloa, ahdistuneisuutta, unettomuutta tai desorientaatiota. Myös haittavaikutuksia on raportoitu: ks.

”Pitkäaikaiskäyttö”. 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.

On huomattava, että tämä lääkevalmiste sisältää natriumia: 5 mg/ml:n vahvuus sisältää natriumia 3,2 mg/ml ja 25 mg/ml:n vahvuus 1,2 mg/ml.

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

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 neurolepteihin vähentää haittavaikutuksia, mutta myös pidentää esketamiinin vaikutuksen kestoa.

Esketamiinin kanssa samanaikaisesti annetut barbituraatit ja opiaatit saattavat pidentää heräämisvaihetta.

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

Esketamiinin anto voimistaa halogenoitujen hiilivetyjen (esim. halotaani, isofluraani, desfluraani, sevofluraani) anestesiavaikutusta, minkä vuoksi halogenoitujen hiilivetyjen annoksia on ehkä pienennettävä.

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

Adrenaliinin aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden riski saattaa suurentua, kun esketamiinia ja halogenoituja hiilivetyjä annetaan samanaikaisesti.

Verenpaineen nousua on havaittu annettaessa samaan aikaan esketamiinia ja vasopressiiniä.

CYP3A4-entsyymin 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-entsyymin 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 raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Esketamiinin käyttöä raskauden aikana on rajoitettava; 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 äidinmaitoon, mutta vaikutus lapseen on epätodennäköinen hoitoannoksia käytettäessä.

Hedelmällisyys

Esketamiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esketamiinihoito heikentää reaktiokykyä. Tämä on otettava huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien, kuten autolla-ajon, yhteydessä.

Potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ainakaan 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	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tunteeton	Koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Immuunijärjestelmä	
<i>Harvinainen</i>	Anafylaksia.
Psyykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	Heräämisreaktiot ¹ . Näitä ovat elävääntuntuiset unet, myös painajaiset, huimaus ja motorinen levottomuus ² .
<i>Tunteeton</i>	Hallusinaatiot, dysphoria, ahdistuneisuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen
Hermosto	
<i>Melko harvinainen</i>	Tooniset ja klooniset liikkeet, jotka voivat muistuttaa kouristeluja (lisääntyneen lihasjänteyden vuoksi) ja nystagmus.
Silmät	
<i>Yleinen</i>	Näön hämärtyminen
<i>Melko harvinainen</i>	Diplopia, silmänpaineen kohoaminen.
Sydän	
<i>Yleinen</i>	Ohimenevä takykardia, verenpaineen nousu ja sydämen sykkeen kiihtyminen (noin 20 % lähtöarvosta, on yleistä).
<i>Harvinainen</i>	Rytmihäiriöt, bradykardia.
Verisuonisto	
<i>Harvinainen</i>	Hypotensio (etenkin verenkiertosokin yhteydessä).
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	
<i>Yleinen</i>	Lisääntynyt keuhkoverenkiertovastus, limanerityksen lisääntyminen. Lisääntynyt hapenkulutus, kurkunpään spasmit ja ohimenevä hengitysvajaus. (Hengitysvajauksen riski riippuu tavallisesti annoksesta ja injektionopeudesta.)
Ruoansulatuselimistö	
<i>Yleinen</i>	Pahoinvointi ja oksentelu, syljenerityksen lisääntyminen
Maksa ja sappi	

<i>Tuntematon</i>	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset Lääkkeen aiheuttama maksavaurio ³
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Melko harvinainen</i>	Rokonkaltainen ihottuma, eksanteema.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Melko harvinainen</i>	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) tai lääkkeen väärinkäyttö.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen kliinisiä 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 riittävää vastetta, fenytoiiniin tai tiopentaalin antoa suositellaan.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut yleisanestesia-aineet, ATC-koodi: N01A X14

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Raseemisen ketamiinin komponentit ovat 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 hengitys- eikä verenkiertolamaa ja vaikuttaa suojareflekseihin vain vähän: esketamiinianestesian aikana lihasjänteys säilyy samana tai lisääntyy, minkä vuoksi suojarefleksit eivät yleensä heikkene. Kouristuskynnys ei alene. Potilaan hengittäessä spontaanisti aivopaine lisääntyy, mutta tämä voidaan estää huolehtimalla riittävästä keuhkoventilaatiosta.

Sympatomimeettisen vaikutuksensa ansiosta esketamiini nostaa verenpainetta ja sykettä, minkä seurauksena sydänlihaksen hapenkulutus ja sepelvaltimoverenkierto lisääntyvät. Esketamiinilla on sydämen supistusvoimaa ja rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus. Toisensa kumoavien vaikutusten ansiosta ääreisvastus ei juurikaan muutu.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Ketamiini imeytyy nopeasti lihaksensisäisen annon jälkeen, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

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

Ketamiini jakautuu nopeasti kudoksiin, joiden perfuusio on suuri (esim. sydän, keuhkot ja aivot), minkä jälkeen se jakautuu lihaksiin ja ääreiskudoksiin ja sen jälkeen rasvaan. Ihmiselle boluksena laskimoon annetun 2,5 mg/kg ketamiiniannoksen jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, mikä vastaa anestesia-vaikutuksen kestoa (noin 20 minuuttia). Esketamiinin pitoisuus plasmassa on 1 minuutin kuluttua boluksena laskimoon annetun 1 mg/kg esketamiiniannoksen jälkeen noin 2,6 mikrog/ml ja 5 minuutin kuluttua noin 0,9 mikrog/ml. Esketamiinin huippupitoisuus plasmassa on 25 minuuttia lihakseen annetun 0,5 mg/kg esketamiiniannoksen jälkeen noin 0,14 mikrog/ml.

Biotransformaatio

Ketamiini pilkkoutuu maksassa demetyloitumalla (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) norketamiiniksi, joka on huomattavasti vähemmän aktiivinen päämetaboliitti, sekä muiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Metabolia on nopea ja lähes täydellinen. Metabolinen puhdistuma on suuri, 1 200–1 500 ml/min.

Eliminaatio

Ketamiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika vaihtelee 79 minuutista (jatkuvan infuusion jälkeen) 186 minuuttiin (pienen laskimonsisäisten annosten jälkeen). Ketamiinista ja sen metaboliiteista 98 % eliminoituu munuaisten kautta ja 2 % ulosteen mukana, vain pieni osa poistuu muuttumattomassa muodossa. Kaikkiaan noin 95 % eliminoituu ensimmäisten 24 tunnin kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Esketamiinin prekliiniset tiedot genotoksisuudesta eivät osoittaneet erityisiä riskejä ihmiselle.

Julkaistut eläintutkimukset (myös kädellisillä) osoittivat että anesteettisten aineiden käyttö voimakkaan aivojen kasvun vaiheessa tai synaptogeneesin aikana lievän tai kohtalaisen anestesia-vaikutuksen saavuttavilla annoksilla johti solutuhon kehittyvissä aivoissa ja sillä näyttää olevan vaikutusta pitkäkestoisiin kognitiivisiin puutoksiin. Tämän ei-kliinisen löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

Esketamiinin ja raseemisen ketamiinin vertailevat tutkimukset viittaavat näiden aineiden samankaltaiseen toksikologiseen profiiliin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Esketamiini on kemiallisesti yhteensopimaton barbituraattien, diatsepaamin ja doksapraamin kanssa, koska ne saostuvat sekoitettuina. Niitä ei saa annostella samalla ruiskulla ja neulalla. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

25 mg/ml:

Kun valmiste on laimennettu joko 5 % glukoosiliuoksella (glukoosia 50 mg/ml) tai keittosuolaliuoksella (natriumkloridia 9 mg/ml), käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 48 tuntiin asti 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ampullit: lasi, tyyppi I (Ph.Eur.)

Pakkauskoot

5 mg/ml: 10 x 5 ml; 10 x (10 x 5 ml) ampullia, joissa on vihreä rengas.

25 mg/ml: 10 x 2 ml; 10 x (10 x 2 ml) ampullia, joissa on punainen rengas.

25 mg/ml: 1 x 10 ml; 5 x 10 ml; 5 x (5 x 10 ml) ampullia, joissa keltainen rengas.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle sekä muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkas- ja värimuutosten varalta ennen käyttöä, mikäli pakkaus sen mahdollistaa. Liuosta ei saa käyttää jos se on värjäytynyt tai samea tai jos hiukkasia on nähtävissä.

Kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Esketamiinin voi sekoittaa 50 mg/ml glukoosiliuoksen ja 9 mg/ml natriumkloridiliuoksen kanssa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/ml: 13383
25 mg/ml: 13384

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.1999
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 30.11.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketanest-S 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Ketanest-S 25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ketanest-S 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 5 mg esketamin som 5,77 mg esketaminhydroklorid.

1 ampull med 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 25 mg esketamin som 28,85 mg esketaminhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: 3,2 mg natrium per ml.

Ketanest-S 25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 25 mg esketamin som 28,83 mg esketaminhydroklorid.

1 ampull med 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg esketamin som 57,66 mg esketaminhydroklorid.

1 ampull med 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 250 mg esketamin som 288,3 mg esketaminhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: 1,2 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

pH 3,0–5,0

Osmolalitet = 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- och lokalanestesi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Vid användning av esketamin bör om möjligt sedvanliga riktlinjer för fasta följas, dvs. 4–6 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.

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

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

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

Esketamin kan även administreras som 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.

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

Vid smärtlindring inom akutmedicin administreras 0,25 till 0,5 mg esketamin/kg intramuskulärt eller 0,125 till 0,25 mg/kg som 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.

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före användning 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:

- dekompensterad hjärtsvikt och obehandlad hypertoni
- instabil angina pectoris
- 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
- i samband med ögonundersökning eller ögonkirurgi då det intraokulära trycket inte bör höjas
- 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 långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk. Förlängd effektduration kan förekomma hos patienter med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning. Dosminskning ska övervägas hos dessa patienter.

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.

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 luftrör.

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, akut njurskada, hydronefros och uretära sjukdomar har rapporterats vid långtidsanvändning (en månad till flera år) av racemiskt ketamin, i synnerhet när ketamin missbrukats. Liknande effekter kan också förekomma efter missbruk av esketamin.

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, dysfori, oro, sömnlöshet och desorientering. Biverkningar har också rapporterats: se "Långtidsanvändning". 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.

Ta i beaktande att detta läkemedel innehåller natrium:

5 mg/ml innehåller 3,2 mg natrium per ml och 25 mg/ml innehåller 1,2 mg natrium per ml.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering som är kontraindicerad:

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

Läkemedlet ska inte användas tillsammans med ergometrin.

Samtidig administrering där försiktighet ska iakttas:

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 uppvakningsskedet efter narkosen.

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

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

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

Risken för arythmi efter administrering av adrenalin kan öka vid samtidig administrering av esketamin och halogenerade kolväten.

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 minskad dosering av esketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

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 användning av esketamin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (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 placentabariären 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.

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 som påverkar centrala och perifera nervsystemet förekommer oftare om esketamin ges som enda anestesiläkemedel.

Termerna för biverkningar har klassificerats utifrån frekvens enligt följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaxi.
Psykiska störningar	
Vanliga	Uppvakningsreaktioner ¹ . Dessa är till exempel drömmar som känns verkliga, inklusive mardrömmar, yrsel och motorisk rastlöshet ² .
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, dysföri, oro 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 vasculärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring. Ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression. (Risken för andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten.)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående och kräkningar, ökad salivutsöndring.
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktionsvärden Läkemedelsinducerad leverskada ³
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Morbilliforma hudutslag och 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 (se detaljer nedan).

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: Övriga allmänna anestesiläkemedel, ATC-kod: N01A X14

Verkningsmekanism

Esketamin är ett chiralt 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 kataleptiskt tillstånd som medför medvetslöshet och amnesi.

Farmakodynamisk effekt

Ketamin-racematkomponenterna omfattar esketamin och (R)-ketamin. Den analgetiska effekten beror primärt av blockaden av N-metyl-D-aspartat-receptorerna (NMDA) 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: Vid användning av esketamin som anestesiläkemedel 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 puls, vilket leder till att hjärtats syreförbrukning och blodflödet i kranskärlet 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. Detta har dock ingen betydande effekt på blodgaserna.

Esketamin har en luftrörsvidgande effekt som 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. Man kan dock dra paralleller till farmakokinetiken hos racemiskt ketamin (kallas ketamin nedan). 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 elimineringshalveringstiden 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

Prekliniska uppgifter om esketamin avseende gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) med doser som resulterar i lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesimedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust vid utvecklingen av hjärnan som kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är okänd.

Jämförande studier med esketamin och racemiskt ketamin visar på en liknande toxikologisk profil.

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

3 år.

25 mg/ml:

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten har visats under 48 timmar vid 25 °C för läkemedel som späds med dextros 5 % (glukos 50 mg/ml) eller normal saltlösning (natriumklorid 9 mg/ml).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller: glas typ I (Ph. Eur.)

Förpackningsstorlekar

5 mg/ml: 10 x 5 ml; 10 x (10 x 5 ml) ampuller med grön ring

25 mg/ml: 10 x 2 ml; 10 x (10 x 2 ml) ampuller med röd ring

25 mg/ml: 1 x 10 ml; 5 x 10 ml; 5 x (5 x 10 ml) ampuller med gul ring

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt 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. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Esketamin kan blandas med 50 mg/ml glukos och 9 mg/ml natriumklorid.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/ml: 13383
25 mg/ml: 13384

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.6.1999
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.5.2020