

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### **Esketamine Orifarm 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos**

1 ml injektio-/infuusioliuosta sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg esketamiinia.  
Yksi 5 ml:n ampulli injektio-/infuusioliuosta sisältää 25 mg esketamiinia.

### **Esketamine Orifarm 25 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos**

1 ml injektio-/infuusioliuosta sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg esketamiinia.  
Yksi 2 ml:n ampulli injektio-/infuusioliuosta sisältää 50 mg esketamiinia.

#### Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg/ml: 1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 3,1 mg natriumia, ks. kohta 4.4.

25 mg/ml: 1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 1,2 mg natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Yleisanestesian induktio ja ylläpito, joko ainoana anestesia-aineena tai yhdistettynä toisiin anestesia-aineisiin.
- Regionaalisen ja paikallispuudutuksen lisälääkityksenä.
- Anestesiaan ja kivunlievitykseen ensiaputilanteissa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Esketamine Orifarmia saa antaa vain anestesiologian asiantuntija tai vain hänen valvonnassaan.

Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esketamiinin käytössä on mahdollisuuksien mukaan noudatettava tavanomaisia paastoamisohjeita, 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.

### Annostus

#### *Yleisanestesia*

Esketamiinia annetaan 0,5–1,0 mg painokiloa kohti suonensisäisesti tai 2–4 mg painokiloa kohti 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/painokilo/h.

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

#### *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 (vähintään 60 sekunnin aikana).

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 turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Tilat, joissa kohonnut verenpaine tai kohonnut kallonsisäinen paino muodostavat vakavan riskin
- Eklampsia ja pre-eklampsia
- Käyttö yksinomaisten anestesia-aineena potilaille, joilla on selvästi havaittavia iskeemisiä sydänvaivoja
- Samanaikainen ksantiini johdoksien tai ergometriinin käyttö, ks. kohta 4.5
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Esketamiinia on käytettävä varoen seuraavissa tapauksissa:

- sydämen vajaatoiminta ja hoitamaton kohonnut verenpaine
- epästabili angina pectoris
- kohonnut kallonsisäinen paine ja keskushermoston vauriot tai sairaudet, sillä serebrospinaalisen paineen kohoamista on havaittu ketamiinianestesian yhteydessä
- sellaisten silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota
- 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. 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, kurkunpähän 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 kotimatkaa 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. 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, epämiellyttävää oloa, ahdistuneisuutta, unettomuutta tai desorientaatiota. 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.

Esketamine Orifarm 5 mg/ml sisältää 3,1 mg natriumia liuosmillilitraa kohti.  
Esketamine Orifarm 25 mg/ml sisältää 1,2 mg natriumia liuosmillilitraa kohti.  
Tämä on huomioitava potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

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:

Kouristuskyky 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 kestoja.

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

Raseemisen ketamiinin annostusta voidaan pienentää ja haittavaikutuksia lieventää bentsodiatsepiinia lisäämällä. Diatsepaami tunnetusti pidentää raseemisen ketamiinin puoliintumisaikaa ja sen farmakodynaamisia vaikutuksia. Tämän vuoksi myös esketamiiniannosta on ehkä muutettava.

Halogenoidun sisään hengitetyn anesteetin anestesiavaikutus (esim. halotaani, isofluraani, desfluraani, sevofluraani) tehostuu esketamiinia antamalla, joten pienemmät halogenoidut sisään hengitetyt anestesia-annokset voivat riittää.

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 sisään hengitettäviä anesteetteja.

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 käyttöä raskauden aikana on rajoitettava; sitä tulisi antaa vain, jos lääkkeen mahdolliset hyödyt äidille arvioidaan suuremmiksi kuin lapselle mahdollisesti aiheutuva haitta. Esketamiinin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Lisäyhtymistutkimukset eläimillä ovat riittämättömiä. Käytettävissä olevien tietojen perusteella esketamiini ei vaikuta haitallisesti raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen. Esketamiini läpäisee istukan ja voi aiheuttaa synnytyksenaikaisessa käytössä vastasyntyneelle hengitysvajauksen. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

### 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. Poliklinikkapotilaan anestesian jälkeen potilaalla tulee olla joku seuranaan kotonaan eikä alkoholia saa nauttia seuraavien 24 tunnin aikana.

## 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 ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset. Lääkkeen aiheuttama maksavaurio <sup>3</sup> .
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen	Rokon kaltainen ihottuma, eksanteema.
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Kipu ja punoitus pistoskohdassa.

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

<sup>2</sup> Näiden tapahtumien esiintyvyyttä voidaan vähentää merkittävästi antamalla potilaalle bentsodiatsepiinia.

<sup>3</sup> Pitkäaikainen käyttö (yli 3 vuorokautta).

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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: N01AX14.

#### Vaikutusmekanismi

Esketamiini on kiraalinen sykloheksanonijohdos, jolla on analgeettinen vaikutus ja annoksen suuressa anestesiavaikutus. 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 (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 1:4. Esketamiinin vahvuus on noin kaksinkertainen samankokoiseen raseemiseen (R)(S)-ketamiiniannokseen verrattuna.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Esketamiinilla on huomattavan tehokas puuduttava vaikutus selkäyttimeen ja ääreishermostoon.

Esketamiini voi aiheuttaa annoksesta riippuvaista hengityksen ja verenkierron heikkenemistä (jopa 30 %:lla potilaista, jos esketamiinia käytetään ainoana anesteettina), ja se vaikuttaa vain marginaalisesti suojareflekseihin.

Esketamiinianestesian aikana on havaittu heikentyneen sähköaktiivisuuden EKG-merkkejä aivokuoressa, etenkin etupuolella, samoin aivokuoren alaisten rakenteiden aktivoitumista. Lihaskireys säilyy tai lisääntyy, joten suojarefleksit eivät yleensä heikkene. Kouristuskyky 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.

Ääreisvastus muuttuu tuskin lainkaan vastakkaisten vaikutusten vuoksi.

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

Raseemista ketamiinia on käytetty potilailla, joilla on keuhkoastma, ja astmahoituksen respiratorisessa hoidossa ketamiinin keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen vuoksi. Esketamiini vaikuttaa rentouttavasti keuhkoputkien lihaksiin. Kliininen kokemus esketamiinin käytöstä tässä potilasryhmässä on rajallista.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Esketamiinin ja raseemisen (R)(S)-ketamiinin farmakokineetiikka eroaa toisistaan vain hyvin vähän tai ei lainkaan. Siten voidaan viitata raseemisen (R)(S)-ketamiinin farmakokineetiikkaan (alla mainittuna ketamiini). Ketamiinin farmakokineetiikka on lineaarinen.

### Imeytyminen

Kolmipäiseen hartialihakseen injektioimisen jälkeen aine imeytyy nopeasti, ja imeytymisen puoliintumisaika on 2–17 minuuttia. Ketamiinin biologinen hyötyosuus lihakseen injektioimisen jälkeen on noin 90 %. Se sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Rasvaliukoisuus on suuri. Raseemisen ketamiinin  $T_{max}$  on 11–21 minuuttia ja esketamiinin 14–22 minuuttia terapeuttisella annosalueella ja ekvipotentiaalisella annoksella. Raseemisen ketamiinin vastaavat  $C_{max}$ -arvot ovat 202–332 ng/ml ja esketamiinilla (ekvipotentiaalinen annos = puolet raseemisen ketamiinin annoksesta) 75–140 ng/ml. Tämä tarkoittaa sitä, että lihakseen injektoidun esketamiinin AUC ja biologinen hyötyosuus vastaavat raseemisen ketamiinin AUC:tä ja biologista hyötyosuutta, eli ne vastaavat lähes täydellistä systeemistä imeytymistä lihakseen antamisen jälkeen.

### Jakautuminen

Ketamiini kulkeutuu nopeasti aivoihin suonensisäisen boluksen jälkeen; maksimipitoisuus saavutetaan yhden minuutin kuluessa. Pitoisuus aivokudoksessa on noin 6,5 kertaa suurempi kuin plasmassa. Ihmiselle boluksena laskimoon annetun 2,5 mg/kg ketamiiniannoksen jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja jakautumisvaiheen puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, mikä vastaa anestesia-vaikutuksen kestoa (noin 20 minuuttia). Laskimoon boluksena annetun 1 mg/kg 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 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 inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Ketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Metabolian nopeus ja lähes täydellinen. Metabolinen puhdistuma on suuri, 1 200–1 500 ml/min. Metabolian aikana N-demetylaatio muodostaa (+/-) norketamiinia ja hydroksylaatio (+/-) sykloheksanonijohdannaisia. Näiden metaboliittien vaikutus on 1/3–1/10 ja 1/10–1/100, edellä mainitussa järjestyksessä, ketamiinin anesteettivaikutuksesta.

#### Eliminaatio

Ketamiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika vaihtelee 79 minuutista (jatkuvan infuusion jälkeen) 186 minuuttiin (pienien laskimonsisäisten annosten jälkeen). Puoliintumisajaksi (+/-) norketamiinille on mitattu 240 minuuttia. Alustavat tulokset osoittavat, että pitkäaikaisen infuusion farmakokinetiikka ei eroa merkittävästi tästä.

Ketamiini ja sen metaboliitit poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta. <sup>3</sup>H-ketamiinihydrokloridin antamisen jälkeen 91–97 % kokonaisradioaktiivisuudesta esiintyi virtsassa 120 tunnin sisällä ja vain 3 % ulosteessa. Vain 2,3 % annoksesta löytyi virtsasta vapaana ketamiinina ja 1,6 % vapaana (+/-) norketamiinina ja 16 % annoksesta dehydronorketamiinina 72 tunnin talteenoton aikana.

Kahdessa tutkimuksessa on vahvistettu samankaltaisuus (S)-ketamiinin (esketamiinin), (R)-ketamiinin ja raseemisen ketamiinin kineettisten profiilien välillä. Esketamiinilla esiintyy taipumusta nopeampaan poistumiseen ja korkeampaan kokonaisvaltaiseen poistumiseen kuin (R)-ketamiinilla ja raseemisella ketamiinilla, mikä voi johtaa parempaan hallittavuuteen kliinisessä käytössä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että raseeminen ketamiini voi saada aikaan NMDA-antagonistin indusoiman hermosolujen solukuoleman (apoptoosi) nuorilla eläimillä, kun se annetaan suurina annoksina, pitkäaikaisesti tai sekä suurina annoksina että pitkäaikaisesti. Esketamiinin farmakologinen vaikutuskohde on sama. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

#### Akuutti toksisuus

Rotilla toteutetuissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin akuuttia toksisuutta, on todettu esketamiinin LD<sub>50</sub>-arvoksi 35 mg painokiloa kohti. Sama arvo todettiin raseemiselle ketamiinille, kun taas LD<sub>50</sub> (R)-ketamiinille on 41,5 mg painokiloa kohti.

#### Krooninen toksisuus

Tutkimuksessa, jossa rotat saivat toistuvasti suonensisäisiä annoksia 13 viikon ajan, ruumiinpaino laski eläimillä, joiden päivittäinen esketamiiniannos painokiloa kohti oli 8 mg tai enemmän. Samalla tai suuremmalla annostuksella on havaittu hengitystiheyden nousua ja kumaraista asentoa, sitten hengitystiheyden laskua ja ataksiaa. Raseemisen ketamiinin (16 mg/kg/vrk) suonensisäisen injektion ekvianesteettiannoksen jälkeen esiintyi samoja toksisia oireita, mutta voimakkaampina kuin 8 mg/kg/vrk (S) enantiomeeriannoksen jälkeen.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisyys

Todisteita mutageenisistä ominaisuuksista *in vitro* -tutkimuksissa (AMES-testi, HGPRT-testi V79-soluilla, kromosomipoikkeamatesti ihmisen lymfosyyteillä) ja *in vivo* -mutageenisyydetutkimuksissa ei löytynyt. Esketamiinin karsinogeenisyydestä ei ole tehty eläintutkimuksia.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa, johon voi liittyä pitkittyviä kognitiivisia vajauksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Peri-/postnataalisessa tutkimuksessa rotilla naaraspuoliset rotat saivat joko esketamiinia jompanakumpana annoksena (1,4 ja 16 mg/kg/vrk) tai raseemista ketamiinia (16 mg/kg/vrk) suonensisäisesti



hedelmöitymispäivästä imetyksen 21. päivään. Edellä kuvatussa 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa todettiin hengitystiheyden nousua, kumaraista asentoa ja ataksiaa. Nämä oireet ovat verrattavissa intensiivisyydeltään samankokoisiin annoksiin (S) enantiomeeria ja rasemaattia (16 mg/kg/vrk). Kasvanutta postnataalista kuolleisuutta on todettu neljänteen synnytyksen jälkeiseen päivään kaikissa annosryhmissä, mahdollisesti koska eläinäidit eivät hoitaneet poikasiaan. Vaikutusta muihin lisääntymisparametreihin annosryhmissä ei ollut. Vaikutusta ei myöskään ollut eläimillä F<sub>1</sub>-sukupolveen ja lisääntymiskäyttäytymiseen. Teratogeenisistä ominaisuuksista ei ole merkkejä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (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.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

Kun valmiste on laimennettu joko glukoosiliuoksella 50 mg/ml (5%) tai natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9%), 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 12 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

5 mg/ml: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, ampullit, joissa on vihreä ja valkoinen rengas.

25 mg/ml: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, ampullit, joissa on punainen ja valkoinen rengas.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Esketamine Orifarm voi sekoittaa 50 mg/ml glukoosiliuoksen ja 9 mg/ml natriumkloridiliuoksen kanssa. Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkas- ja värimuutosten varalta ennen käyttöä, mikäli pakkaus sen mahdollistaa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Tanska  
info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg/ml: 35716  
25 mg/ml: 35717

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.06.2019

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### **Esketamine Orifarm 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning**

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

### **Esketamine Orifarm 25 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning**

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 25 mg esketamin.  
1 ampull med 2 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 50 mg esketamin.

#### Hjälpämne med känd effekt:

5 mg/ml: 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 1,2 mg natrium, se avsnitt 4.4.

25 mg/ml: 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, innehåller 3,1 mg natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Esketamine Orifarm bör endast administreras av eller under ledning av en specialist inom anesthesiologi.

Utrustning för att säkerställa vitala funktioner bör finnas tillgänglig.

Vid användning av Esketamine Orifarm 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.

### Dosering

#### *Induktion av generell anestesi*

0,5-1 mg esketamin/kg kroppsvikt intravenöst eller 2-4 mg/kg intramuskulärt. Vid underhåll av generell anestesi ges halva den initiala dosen vid behov, normalt var 10:e-15:e minut.

Esketamin kan även administreras som kontinuerlig infusion i dosen 0,5-3 mg/kg kroppsvikt/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.

#### *Analgetiskt supplement vid regional och lokal anestesi*

0,125-0,25 mg esketamin/kg/timme som intravenös infusion.

#### *Smärtlindring inom akutmedicin*

0,25-0,5 mg esketamin/kg administreras intramuskulärt eller 0,125-0,25 mg/kg som långsam intravenös injektion (under minst 60 sekunder).

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.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av esketamin för barn i åldern 0–18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

Anvisningar om beredning 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.
- Eklampsi och preeklampsi.
- Som enda anestesiläkemedel hos patienter med manifesta ischemiska hjärtsjukdomar.
- I kombination med xantinderivat och ergometrin, se avsnitt 4.5.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Esketamin ska användas med försiktighet i följande situationer:

- 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 muskelavslappande 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, 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, dysfori, 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.

Esketamine Orifarm 5 mg/ml innehåller 3,1 mg natrium per ml lösning.

Esketamine Orifarm 25 mg/ml innehåller 1,2 mg natrium per ml lösning.

Detta ska beaktas om patienten står på en saltfattig diet.

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

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/eller opiater som ges samtidigt med esketamin kan förlänga uppvakningsfasen.

Racemisk ketamindos kan minskas och biverkningar dämpas genom tillägg av en bensodiazepin. 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 hepatis 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 undvika överdosering.

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar hepatis 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

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. Det finns inte tillräckliga data om användning av esketamin hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på djur är otillräckliga, men tillgängliga data tyder inte på några skadliga effekter beträffande graviditet, embryofetal utveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Esketamin passerar över placentabariären och kan leda till andningsdepression hos det nyfödda barnet om det ges under förlossning. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

## **4.9 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.

Termerna för biverkningar har klassificerats utifrån frekvens enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta	Anafylaxi.
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Uppvakningsreaktioner <sup>1</sup> . Dessa är till exempel drömmar som känns verkliga, inklusive mardrömmar, yrsel och motorisk rastlöshet <sup>2</sup> .
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, dysfori, oro och desorientering.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mindre vanliga	Toniska och kloniska rörelser som kan likna kramper (till följd av ökad muskeltonus), och nystagmus.
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn.
Mindre vanliga	Diplopi, förhöjt intraokulärt tryck.
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga	Tillfällig takykardi, förhöjt blodtryck och ökad puls (med cirka 20% av utgångsnivån är vanligt).
Sällsynta	Arytmier, bradykardi.
<b>Blodkärl</b>	
Sällsynta	Hypotoni (framför allt i samband med cirkulatorisk chock).
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	Ökat vaskulärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring, ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression (risken för andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten).
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående, kräkningar, ökad salivutsöndring.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktionsvärden. Läkemedelsinducerad leverskada <sup>3</sup> .
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	Morbilliforma hudutslag, exantem.
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	

Mindre vanliga	Smärta och rodnad vid injektionsstället.
----------------	--

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

<sup>2</sup> Frekvensen av sådana händelser kan minskas kraftigt genom samtidig administrering av en bensodiazepin.

<sup>3</sup> Långvarig användning (> 3 dagar).

### 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](http://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: N01AX14

#### 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 katalepsilikt 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-receptorerna (NMDA) genom esketamin. Den anestetiska/analgetiska potensen mellan (R)- och (S)-isomeren är cirka 1:4. Esketamin är ungefär dubbelt så potent som racemiskt (R)(S)-ketamin vid samma dos.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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

Esketamin kan orsaka dosberoende andnings- och cirkulationsdepression (hos upp till 30% av patienterna om esketamin används som enda anestesiläkemedel) och har endast en marginell påverkan på skyddsreflexerna.



Under anestesi med esketamin visar EEG tecken på reducerad elektrisk aktivitet i hjärnbarken, särskilt frontalt, samt en aktivering av subkortikala strukturer. Muskeltonus bibehålls eller ökar, vilket gör att skyddsreflexerna i allmänhet inte försämras. 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 kranskärlen 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.

Racemiskt ketamin har använts till patienter med bronkialastma samt vid respirationsbehandling av status asthmaticus på grund av ketamins bronkdilaterande effekt. Esketamin har en avslappnande effekt på bronkialmuskulaturen. Klinisk erfarenhet av esketamin till denna patientgrupp är begränsad.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

Efter intramuskulär injektion i m. deltoideus absorberas substansen snabbt med en absorptionshalveringstid på 2-17 minuter. Biotillgängligheten av ketamin är cirka 90% efter intramuskulär injektion. Bindningsgraden till plasmaprotein är omkring 50%. Lipidlösligheten är hög.  $T_{max}$  för racemiskt ketamin är 11-21 minuter och 14-22 minuter för esketamin inom det terapeutiska dosintervallet och vid ekvipotent dosering.

Korresponderande  $C_{max}$ -värden för racemiskt ketamin är 202-332 ng/ml och 75-140 ng/ml för esketamin (ekvipotent dos = halv dos av racemiskt ketamin). Detta innebär att AUC och biotillgänglighet för intramuskulär esketamin motsvarar AUC och biotillgänglighet för racemiskt ketamin, dvs. motsvarar nästan komplett systemisk absorption efter intramuskulär administrering.

### Distribution

Ketamin distribueras snabbt till hjärnan efter en intravenös bolusdos. Maximal koncentration nås inom 1 minut. Koncentrationen i hjärnvävnad är ca. 6,5 gånger högre än i plasma. 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).

Plasmakoncentrationerna för esketamin är cirka 2,6 µg/ml vid 1 minut och 0,9 µg/ml vid 5 minuter efter en intravenös bolusdos av esketamin på 1 mg/kg. Maximal plasmakoncentration av esketamin är cirka 0,14 µg/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 metabolisk clearance är 1 200 till 1 500 ml/min. Vid metabolism bildas (+/-)-norketamin genom N-demetylering och ett (+/-)-cyklohexanonderivat genom hydroxylering. Dessa metaboliter har 1/3 - 1/10 respektive 1/10 - 1/100 av ketamins anestetiska effekt.

### Eliminering

Den slutliga elimineringshalveringstiden för ketamin är mellan 79 minuter (efter kontinuerlig infusion) och 186 minuter (efter intravenös administrering av lågdos). En halveringstid på 240 minuter uppmättes för (+/-)-norketamin. Preliminära resultat indikerar att farmakokinetiken vid långtidsinfusion inte avviker nämnvärt från detta.

Ketamin och dess metaboliter elimineras huvudsakligen via njurarna. Efter administrering av <sup>3</sup>H-ketaminhydroklorid, återfanns 91-97% av total radioaktivitet i urin inom 120 timmar och endast 3% i faeces. Endast 2,3% respektive 1,6% av dosen återfanns som fritt ketamin eller som fritt (+/-)-norketamin och 16% av dosen som dehydronorketamin i urin, uppsamlat under 72 timmar.

Två studier har bekräftat likheten i kinetisk profil mellan esketamin, R-ketamin respektive racemiskt ketamin. Esketamin visar endast en tendens till snabbare eliminering och högre totalclearance än R-ketamin och racemiskt ketamin, vilket kan medföra bättre styrbarhet i klinisk användning.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier har visat att racemiskt ketamin kan inducera NMDA antagonistinducerad nervcellsdöd hos juvenila djur (apoptos) när det administreras i höga doser, under längre perioder, eller bådadera. Esketamin är riktat mot samma farmakologiska mål. Betydelsen av detta fynd för läkemedlets användning på människa är okänd.

#### Akut toxicitet

Akuta toxicitetsstudier på råtta visar ett LD<sub>50</sub>-värde för esketamin på 35 mg/kg kroppsvikt. Samma värde noterades för racemiskt ketamin, medan LD<sub>50</sub> för (R)-ketamin är 41,5 mg/kg kroppsvikt.

#### Kronisk toxicitet

I studier på råtta, som fick upprepad intravenös dos under 13 veckor, minskade kroppsvikten hos de djur som fick en daglig dos av 8 mg esketamin/kg kroppsvikt eller mer. Vid samma eller högre doser sågs ökad respirationshastighet och framåtböjd kroppsställning, därefter sänkt respirationshastighet och ataxi. Efter intravenös injektion av en ekvi-anestetisk dos av racemiskt ketamin (16 mg/kg/dygn) uppstod samma toxiska symtom, men ännu mer uttalade än efter administrering av 8 mg/kg/dygn av S-enantiomeren.

#### Mutagenicitet och karcinogenicitet

Inga tecken på mutagena egenskaper har noterats i *in vitro*-studier (AMES-test, HGPRT-test på V79-celler, kromosonaberrationstest på humana lymfocyter) eller i mutagenicitetsstudier *in vivo* (kromosomanalys av benmärg hos råtta). Det finns inga djurstudier avseende karcinogenicitet för esketamin.

#### Reproduktionstoxicitet

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.

I en peri/postnatal studie på råtta, fick honråttor antingen esketamin, i en av 2 doser (1,4 respektive 16 mg/kg/dygn), eller racemiskt ketamin (16 mg/kg/dygn) intravenöst från fertiliseringsdatum till 21:a laktationsdagen. Liksom i den 13-veckors studie som beskrivs ovan, sågs en ökad respirationshastighet, framåtböjd kroppsställning och ataxi. Dessa symtom har jämförbar intensitet vid samma doser av (S)-enantiomeren och racematet (16 mg/kg/dygn). Ökad postnatal mortalitet ses upp till dag 4 postpartum i alla dosgrupper, vilket troligtvis beror på avsaknad av vård från moderdjuret. Ingen effekt på andra reproduktiva parametrar noterades i dosgrupperna. Det sågs heller inga effekter på F<sub>1</sub>-generationen och deras reproduktiva beteende. Det finns inga tecken på teratogena egenskaper.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Saltsyra (för pH-justering)  
Natriumhydroxid (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.

## **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten har visats under 48 timmar vid 25°C för läkemedel som späds med glukos 50 mg/ml (5%) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållande före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid 2 °C-8 °C såvida inte beredning, spädning, etc, skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

## **6.6 Förpackningstyp och innehåll**

Ampuller: glas typ I (Ph. Eur.).

5 mg/ml: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, ampuller märkta med en grön och en vit ring.

25 mg/ml: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, ampuller märkta med en röd och en vit ring.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Esketamine Orifarm kan blandas med glukos 50 mg/ml och med natriumklorid 9 mg/ml. Parenterala produkter ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering så långt lösningen och dess behållare gör det möjligt.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/ml: 35716

25 mg/ml: 35717

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.06.2019