

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sinmelan 5 mg/ml, injektioneste, liuos  
Sinmelan 25 mg/ml, injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sinmelan 5 mg/ml, injektioneste, liuos  
Yksi ml injektionestettä, liuos, sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 5 mg esketamiinia.  
Yksi 5 ml:n ampulli sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg esketamiinia.  
Yksi 20 ml:n ampulli sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 100 mg esketamiinia.

Sinmelan 25 mg/ml, injektioneste, liuos  
Yksi ml injektionestettä, liuos, sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 25 mg esketamiinia.  
Yksi 10 ml:n ampulli sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 250 mg esketamiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sinmelan on tarkoitettu lasten ja aikuisten hoitoon.

Sinmelan on anesteetti ja sitä käytetään:

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon ja muiden anestesia-aineiden lisänä
- lyhytaikaisissa diagnostisissa toimenpiteissä ja pienissä kirurgisissa toimenpiteissä, joissa lihasten rentouttaminen ei ole tarpeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Sinmelan-valmistetta saa antaa vain pätevä anesthesiologi tai ensihoitolääkäri tai tällaisen henkilön valvonnassa toimiva henkilö. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.  
*Esilääkitys:* Ennen toimenpidettä on annettava atropiinia tai glykopyrrolaattia limanerityksen estämiseksi. Bentsodiapiini johdannaisia, kuten esimerkiksi midatsolaamia, voidaan antaa esilääkityksenä (laskimoon tai peräsuoleen) vähentämään alkuvaiheen hyperkineettistä verenkiertoa ja levottomuuden esiintymistä heräämisen aikana.

Annostus

Yksilöllinen annosvaste Simmelan-valmisteele voi vaihdella riippuen annoksesta, antoreitistä, muiden lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ja potilaan iästä. Annos on määritettävä yksilöllisesti sen klinisen vaikutuksen mukaan.

Yhdessä muiden anesteettien kanssa annettavan Simmelan-valmisteen suositeltu annos on yleensä alla annettujen ohjeiden mukainen. Toisen anesteetin käytön vuoksi Simmelan-valmisteen annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

#### Anestesia:

##### *Anto laskimoon*

Anestesian induktiossa käytetään 0,5-1,0 mg esketamiinia/painokilo. Valmiste annetaan laskimoon hitaasti 60 sekunnin aikana. Tarvittaessa yleisanestesian ylläpitämiseksi puolet annoksesta voidaan injisoida 10-15 minuutin välein.

##### *Anto lihakseen*

Esketamiinia käytetään 3,3-6,5 mg/painokilo. Tarvittaessa yleisanestesian ylläpitämiseksi puolet annoksesta voidaan injisoida 10-15 minuutin välein.

Jos potilaalla on monta vammaa tai hänen yleiskuntonsa on huono, annosta on pienennettävä.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen pienentämistä on harkittava potilailla, joilla on diagnosoitu kirroosi tai joilla maksan toiminta on jostain muusta syystä heikentynyt (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Esketamiinin annostusta eri-ikäisten pediatrien potilaiden eri alaryhmissä ei ole tutkittu riittävästi. Saatavissa olevien vähäisten tietojen perusteella on epätodennäköistä, että aikuisten ja lasten/nuorten annosohjelmat poikkeaisivat toisistaan merkittävästi.

#### Antotapa

Annetaan injektiona tai infuusiona laskimoon injektionesteenä, liuos tai infuusionesteenä, liuos.

Annetaan injektiona lihakseen injektionesteenä, liuos.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Simmelan-valmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- henkilöillä, joilla kallonsisäisen paineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin (ks. kohta 4.8).
- raskaudesta johtuva korkea verenpaine ja proteinuria (pre-eklampsia) ja kouristukset (eklampsia)
- ainoana anestesia-aineena potilailla, joilla on selvästi havaittava iskeeminen sydänsairaus
- yhdessä ksantiinjohdosten (esim. aminofylliini, teofylliini) kanssa (ks. kohta 4.5)
- yhdessä ergometriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Simmelan-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on:

- hypovolemia, dehydraatio tai sydänsairaus, etenkin sepelvaltimotauti (esimerkiksi sydämen vajaatoiminta, sydänlihaksen hapenpuute ja sydäninfarkti), koska valmiste lisää sydänlihaksen hapenkulutusta huomattavasti
- viimeisen 6 kk:n aikana sairastettu epävakaa angina pectoris tai sydäninfarkti
- lievä tai keskivaikea hypertensio ja takyarytmioita
- kroonista tai akuuttia runsasta alkoholinkäyttöä

- neuroottisia piirteitä tai aiempia psyykkisiä sairauksia (esim. skitsofrenia tai akuutti psykoosi) (ks. kohta 4.8)
- akuutti intermittoiva porfyria (koska se voi mahdollisesti laukaista porfyrisen reaktion)
- kilpirauhasen liikatoiminta (hypertyreoosi) tai tyroksiinikorvaushoito (lisääntynyt korkea verenpaineen ja takykardian riski)
- keuhko- tai ylähengitystieinfektio (esketamiini herkistää nieluheijasteen, mikä voi mahdollisesti aiheuttaa laryngospasmin)
- tilanteet, joissa kohdun lihaskerroksen on oltava levossa (esim. uhkaava kohdun repeämä, prolapsoitunut napanuora)
- sydämen vajaatoiminta
- kohonnut kallonsisäinen paine paitsi silloin kun käytössä on asianmukainen ventilaatio, sekä keskushermoston vammat ja sairaudet, sillä kohonnutta kallonsisäistä painetta on ilmoitettu esiintyneen esketamiinin käytön aikana
- kohonnut silmänpaine (esimerkiksi glaukooma), silmän sisään kohdistunut vaurio, ja silmätutkimukset tai -leikkaukset, joissa silmänpaine ei saa kohota
- aivoverenkiertohäiriö tai aivovamma
- jos verenpaine on heikosti kontrolloitu tai hoitamaton (valtimoverenpaine – systolinen/diastolinen paine yli 180/100 mmHg levossa).

Suuren annoksen nopea antaminen laskimoon voi aiheuttaa hengityslamaa.

Vaikka nielun ja kurkunpään refleksit yleensä pysyvät toiminnassa, aspiraatiota (nestemäisen tai kiinteän aineen pääsy hengitysteihin) ei voida täysin sulkea pois. Koska lisäksi hengityslama on suuren annoksen tai nopean laskimonsisäisen injektion jälkeen mahdollinen, intubaatio- ja ventilaatiövälineiden on oltava saatavilla.

Syljen lisääntyneen erityksen ehkäisemiseksi esketamiinin käytön yhteydessä on annettava profylaktista atropiinia.

Anestesian induktion jälkeen esiintyy satunnaista takykardiaa, verenpaineen ja sydämen minuuttitilavuuden nousua. Ne korjaantuvat anestesiaa edeltävälle tasolle 15 minuutin kuluessa injektioista. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaine (mediaani) on noussut enintään 20-25 prosenttia anestesiaa edeltäneestä tasosta. Potilaan yleistilasta riippuen verenpaineen kohoaminen voidaan katsoa haittavaikutukseksi tai esketamiinin suotuisaksi vaikutukseksi.

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

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

Jos ventilaatio on riittämätön, säännönmukaisesti kallonsisäinen ja silmänsisäinen paine nousevat ja lihastonius lisääntyy. Harvinaisissa tapauksissa iho voi muuttua punaiseksi. Yliherkkyysreaktioita (anafylaksi) esiintyy joskus. Sokista kärsivien potilaiden verenpaine voi olla erittäin alhainen.

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

Kirurgisissa toimenpiteissä, joihin sisältyy viskeraalista kipua, esketamiinin vaikutusta on täydennettävä lihasrelaksanteilla, lisäanalgeeteilla, kontrolloidulla ventilaatiolla ja antamalla typpioksiduulia/happea.

Ei-depolarisoivien (esimerkiksi pankuroni) ja depolarisoivien (esimerkiksi

suksametonin) lihasrelaksanttien vaikutus voi esketamiinin käytön myötä pidentyä.

Potilailla, joilla on korkea verenpaine tai sydämen dekompensoitio, sydämen toimintaa on seurattava jatkuvasti leikkauksen aikana.

Anestesiasta herättäessä ilmenevien psyykkisten reaktioiden vaaraa voidaan vähentää huomattavasti bentsodiatsepiinien annolla (ks. kohdat 4.8 ja 4.2).

Jos esketamiinia käytetään sokkipotilaille, sokin hoidon periaatteet (volyyminkorvaus, hapensaanti) on otettava huomioon. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten vaikeiden sokkitilojen hoidossa, joissa verenpainetta ei pystytä mittaamaan lainkaan tai juuri lainkaan.

Koska lisäanesteettien tai lihasrelaksanttien tarvetta ei aina voida ennakoita, on suositeltavaa, että potilas paastoo 4-6 tuntia ennen leikkausta aspiraation välttämiseksi. Koska nielun refleksit yleensä toimivat ketamiini-anestesian aikana, nielun mekaanista ärsyttämistä on vältettävä, ellei samanaikaisesti anneta valvotusti lihasrelaksantteja.

#### *Väärinkäyttö ja riippuvuus*

Raseemisen ketamiinin väärinkäyttötapauksia on ilmoitettu. Ilmoitusten mukaan raseeminen ketamiini aiheuttaa monenlaisia oireita, muun muassa 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 terapeuttisen käytön jälkeen. Riippuvuus ja toleranssi voivat kehittyä yksilöille, jotka ovat tai ovat aiemmin olleet lääkkeiden väärinkäyttäjiä tai lääkeriippuvaisia.

Siksi esketamiinin käyttöä on valvottava tarkoin ja sen määräämisessä ja annossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

#### *Pitkäaikaiskäyttö*

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

#### *Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia*

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,2 mg (0,14 mmol) natriumia yhdessä millilitrassa Sinmelan 5 mg/ml -injektionestettä (liuos) tai 1,2 mg (0,05 mmol) natriumia yhdessä millilitrassa Sinmelan 25 mg/ml -injektionestettä (liuos). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset**

Esketamiini saattaa lisätä samanaikaisesti annettujen opioidien vaikutusta, mikä aiheuttaa lisääntyntä keskushermoston lamaa ja/tai hengityslamaa.

#### *Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista*

##### *Ksantiinijohdokset*

Ketamiinin samanaikaista antoa teofylliinin kanssa pitää välttää, koska kouristuskyvyn alenemisesta näiden samanaikaisen annon yhteydessä on kliinistä ja kokeellista näyttöä. Kun näitä lääkkeitä on annettu samanaikaisesti, on ilmoitettu ennakoimattomia ojentajatyypisiä kouristuskohtauksia.

#### *Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta*

##### *Kohdun tonuksen lisääjät*

Esketamiinia ei saa käyttää yhdessä ergometriinin kanssa.

### *Hermo-lihassalpaajat*

Esketamiini voi voimistaa ja pidentää hermo-lihassalpaajien (esim. suksametoniin ja atrakuriumin) vaikutusta aiheuttaen pidentynyttä lihasrelaksaatiota ja/tai hengityslamaa.

### *Unilääkkeet, bentsodiatsepaamit, neuroleptit*

Diatsepaamilla toteutettu esilääkitys pidentää esketamiinin puoliintumisaikaa ja siten tehostaa sen vaikutusta, minkä vuoksi annosta saattaa olla tarpeen säätää.

### *Vasopressiini*

Annettaessa samanaikaisesti esketamiinia ja vasopressiiniä on havaittu verenpaineen synergistä nousua.

### *Halogenoidut hiilivedyt*

Esketamiinin samanaikainen käyttö pidentää halogenoitujen hiilivetyjen (esim. isofluraani) anestesiavaikutusta. Halogenoitujen hiilivetyjen annoksia on ehkä pienennettävä. Adrenaliinin aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden riski saattaa suurentua, kun esketamiinia ja halogenoituja hiilivetyjä annetaan samanaikaisesti.

### *Barbituraatit, narkootiset aineet, inhalaatioanesteetit, alkoholi, lihasrelaksantit*

Heräämisvaihe voi pidentyä, jos barbituraatteja, narkootisia aineita ja inhalaatioanesteetteja käytetään samanaikaisesti esketamiinin kanssa. Esketamiinin samanaikainen käyttö (varsinkin suurina annoksina tai nopeasti annettuna) halogenoitujen anesteettien kanssa voi lisätä bradykardian, hypotension ja pienentyneen sydämen minuuttitilavuuden riskiä.

Esketamiinin samanaikainen käyttö muiden sedatiivien (esim. etanoli, fentiatsiinit, sedatoivat H<sub>1</sub>-salpaajat tai lihasrelaksantit) kanssa voi voimistaa keskushermostolamaa ja/tai suurentaa hengityslaman riskiä. Esketamiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas saa samanaikaisesti muita anksiolyyttejä, sedatiiveja tai unilääkkeitä.

### *Sympatomimeetit, kilpirauhashormonit, vasopressiini*

Potilailla, jotka käyttävät sympatomimeettejä, (joko suoraan tai epäsuorasti vaikuttavia), kilpirauhashormoneita ja vasopressiiniä, on suurentunut korkean verenpaineen ja takykardian riski, kun heille annetaan esketamiinia.

### *Verenpainetta alentavat lääkkeet*

Verenpainetta alentavien lääkkeiden ja esketamiinin samanaikainen käyttö lisää hypotension riskiä.

CYP3A4-entsyymin toimintaa estävät lääkevalmisteet yleensä vähentävät maksapuhdistumaa, jolloin CYP3A4:n substraattien, kuten esimerkiksi esketamiinin, pitoisuus plasmassa voi suurentua. Jos esketamiinia annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin estäjien (esim. itakonatsoli, flukonatsoli, klaritromysiini, erytromysiini, verapamiili, diltiatseemi) kanssa, esketamiinin annosta voidaan joutua pienentämään.

CYP3A4-entsyymin toimintaa indusoivat lääkevalmisteet yleensä suurentavat maksapuhdistumaa, jolloin CYP3A4:n substraattien, kuten esimerkiksi esketamiinin, pitoisuus plasmassa voi pienentyä. Jos esketamiinia annetaan samanaikaisesti CYP3A4-entsyymiä indusoivien lääkkeiden (esim. fenytoiini, karbamatsipiini, mäkikuisma) kanssa, esketamiinin annosta voidaan joutua suurentamaan.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Raskaus**

Ei ole olemassa riittäviä tietoja esketamiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu 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

Ei ole olemassa tietoja esketamiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esketamiinihoidon jälkeen reaktiokyky voi olla heikentynyt. Tämä on otettava huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien, esimerkiksi autolla ajon, yhteydessä.

Potilas ei saa ajaa moottoriajoneuvoja eikä käyttää koneita ainakaan 24 tuntiin esketamiinin annon jälkeen.

### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään. Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos Sinnelan-valmistetta käytetään ainoana anesteettina.

Esketamiinihoidon yhteydessä on havaittu ja ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Yleisyyden kuvaus: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA -elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$ )	Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä			anafylaktinen reaktio	
Psyykkiset häiriöt	epänormaalit unet, painajaiset, heiteläisyys, levottomuus			hallusinaatiot, dysforia, ahdistuneisuus, desorientaatio
Hermosto	nystagmus, tooniset ja klooniset liikkeet			
Silmät	näön hämärtyminen	diplopia, silmänpaineen kohoaminen		
Sydän	verenpaineen nousu, sydämen sykkeen kiihtyminen, ohimenevä takykardia		bradykardia, rytmihäiriöt	
Verisuonisto			hypotensio	

MedDRA -elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Lisääntynyt keuhkoverenkierto- vastus, limanerityksen lisääntyminen. Lisääntynyt hapen kulutus, kurkunpään spasmit ja ohimenevä hengitysvajaus. (Hengitysvajauksen riski riippuu tavallisesti annoksesta ja injektiopeudesta.)			
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi, oksentelu, syljen liikaeritys			
Maksa ja sappi				maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, lääkkeen aiheuttama maksavaurio*
Iho ja ihonalainen kudos		eryteema, rokonkaltainen ihottuma, eksanteema		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		pistospaikan kipu, injektiopaikan ihottuma		

\* Pitkäaikaisen käytön (>3 vuorokautta) tai lääkkeen väärinkäytön jälkeen

Kun esketamiinia käytetään ainoana anesteettina, heräämisvaiheeseen saattaa liittyä annosriippuvaisia reaktioita jopa 30 %:lla potilaista. Heräämisvaiheen aikana potilaalla voi usein ilmetä elävän tuntuista unia (joihin saattaa liittyä psykomotorista aktiiviteettia), jotka voivat ilmetä painajaisina tai hallusinaatioina, sekavuutena, heräämiseen liittyvänä sekavuustilana (joka koostuu usein dissosiativisista tai kellumista muistuttavista tuntemuksista) ja järjenvastaista käyttäytymistä. Näiden tapahtumien ilmaantuvuutta voidaan merkittävästi vähentää antamalla potilaalle Sinmelan-valmisteen kanssa jotakin bentsodiatsepiinijohdosta. Ohimenevää keskushermostovaikutusten aiheuttamaa hengityslamaa on esiintynyt laskimonsisäisen induktion jälkeen. Vaikutus riippuu annoksesta ja injektiopeudesta.

#### 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 hengityslama.

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

Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla diatsepaamilla. Jos tällä hoidolla ei saada haluttua tulosta, fenytoiniin tai tiopentaalin antoa suositellaan.

Spesifistä antidoottia ei ole saatavissa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut yleisanestesia-aineet, ATC-koodi: N01AX14

Esketamiini on nopeavaikutteinen anesteetti ja analgeetti. Se saa aikaan dissosiativisen anestesian. Analgeettinen vaikutus syntyy pienemmillä annoksilla kuin dissosiativiseen anestesiaan vaadittavat annokset ja kestää pitempään. Nämä farmakologiset vaikutukset perustuvat esketamiinin N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreita salpaavaan vaikutukseen.

Ketamiinin rasemaatti koostuu kahdesta komponentista, esketamiinista ((S)-ketamiini) ja (R)-ketamiinista. (R)- ja (S) -isomeerien analgeetti-anesteettivaikutuksen suhde on 1:4. (S)-ketamiinin teho raseemiseen ketamiiniin verrattuna on 1,5:1.

Esketamiinilla aikaan saadun anestesian aikana EEG:ssä voidaan havaita merkkejä aivokuoren biosähköisen toiminnan estymisestä erityisesti frontaalialueilla, samoin kuin subkortikaalisten rakenteiden aktivoitumisesta. Koska lihasjänteys pysyy ennallaan tai on lisääntynyt, suojaumisrefleksit eivät yleensä vähene. Kouristuskynnys alenee. Spontaanin hengityksen aikana aivo-selkäydinnesteen paine voi kohota, mikä voidaan estää riittäväällä mekaanisella ventilaatiolla.

Esketamiinin sympatomimeettisen vaikutuksen ansiosta verenpaine ja syke nousevat, minkä seurauksena sydänlihaksen hapenkulutus ja sepelvaltimoverenkierto lisääntyvät. Vastustavat (refleksi-) mekanismit eivät juuri vaikuta verenkierron ääreisvastukseen.

Esketamiinin annon jälkeen havaitaan kohtalaista hyperventilaatiota, joka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi verikaasuihin. Esketamiinilla on keuhkoputkien lihaksia relaksoiva vaikutus.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Esketamiini imeytyy elimistöön nopeasti lihakseen annon jälkeen. Sen biologinen hyötöosuus lihakseen annon jälkeen on 93 %. Ketamiini voidaan havaita plasmassa 4 minuutin kuluttua injektioista ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 5–30 minuutin kuluttua injektioista,  $t_{\max}$  on 22 minuuttia. 0,5 mg/kg:n annoksen jälkeen  $C_{\max}$ -arvo on 243 ng/ml.

Kun potilaalle on annettu infuusiona laskimoon 40 mg/h/70 kg, saavutetaan  $T_{\max}$ -arvo 110 minuutissa,  $C_{\max}$ -arvo on 305 ng/ml ja AUC-arvo on 142 ng\*h/ml.

#### Jakautuminen



Esketamiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 10-30-prosenttisesti. Esketamiinin profiili plasmassa on kaksivaiheinen: jakautumisvaihe kestää 45 minuuttia ja jakautumisen puoliintumisaika on 10-15 minuuttia, mikä kliinisesti vastaa anestesiavaikutusta. 70-kiloisella vakiohenkilöllä sentraalisen jakautumistilavuuden on havaittu olevan 38,7 litraa/70 kg ja perifeerisen jakautumistilavuuden 102 litraa/70 kg.

#### Biotransformaatio

Esketamiinin metaboloituminen tapahtuu pääasiassa maksassa. Esketamiini N-demetyloituu ja hydroksyloituu sykloheksaanirenkaassa. Esketamiinin N-demetylaatio norketamiiniksi tapahtuu ensisijaisesti CYP2B6- entsyymien avulla. Norketamiini demetyloituu edelleen dehydronorketamiiniksi CYP2B6:n kautta. Norketamiinin tehon on osoitettu olevan 1/3 esketamiinin tehosta. CYP3A5 ja CYP2A6 osallistuvat esketamiinin hydroksylaatioon. N-demetyloituneet ja hydroksyloituneet metaboliitit konjugoituvat edelleen UGT:n kautta ja erittyvät virtsaan.

#### Erittyminen

Erittyminen mitattiin laskimoon annon jälkeen. Eliminaation puoliintumisaika oli esketamiinilla noin 2,5 tuntia ja norketamiinilla noin 4 tuntia. Puhdistuma on välillä 60-147 litraa/h/70 kg. Esketamiini ja sen metaboliitit erittyvät ensisijaisesti glukuronidaation jälkeen munuaisten kautta virtsaan.

#### Pediatriset potilaat

20 lapsella (ikä 1-7 vuotta) havaittiin, että laskimoon annon jälkeen (bolus-annos 2 mg/kg 10 sekunnin aikana)  $C_{max}$  on  $1860 \pm 883$  ng/ml. Näyttää siltä, että lapsilla esiintyy enemmän norketamiinin metaboliitteja.

Toisessa tutkimuksessa (4 lasta, iät 5-9 vuotta) havaittiin, että lasten ja aikuisten pitoisuuksissa ei ollut merkittäviä eroja 3 tunnin sisällä sen jälkeen, kun potilaalle oli annettu 2 mg/kg laskimoon. Pitoisuudet 5 tunnin kohdalla olivat kuitenkin lapsilla pienempiä laskimoon (i.v.) annetun ketamiini-injektion jälkeen ja ero oli merkitsevä. Ilmeiset jakautumistilavuudet laskimoon annetun (i.v.) injektion jälkeen olivat lapsilla ja aikuisilla samanlaiset, vaikkakin puoliintumisaika oli lapsilla lyhyempi kuin aikuisilla (100 vs. 153 minuuttia) ja puhdistuma plasmassa vastaavasti suurempi (16,8 vs. 12,6 ml/min/kg). Myös 5 minuuttia lihakseen annetun ketamiini-injektion jälkeen (6 mg/kg) 5 lapsella (4-9-vuotiaita) kuin aikuisilla sekä laskimoon että lihakseen annon jälkeen. Nämä erot olivat merkitseviä enintään 1 tunnin ajan laskimoon (i.v.) ja lihakseen (i.m.) annettujen injektioiden jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä (mukaan lukien kädellisillä) tehdyistä, julkaisuista tutkimuksista käy ilmi, että anesteettien käyttö aivojen nopean kasvun jakson tai synaptogeneesijakson aikana annoksilla, jotka johtavat lievään tai kohtalaiseen anestesiaan, johtaa solujen menetykseen kehittyvissä aivoissa, mikä voidaan yhdistää pitkittyneisiin kognitiivisiin vajavuuksiin. Näiden prekliinisten löydösten kliinistä merkittävyyttä ei tunneta.

Tutkimuksissa, joissa esketamiinia annettiin laskimoon kerta- ja toistuvina annoksina, toksisuusoireet johtuivat esketamiinin liiallisista farmakodynaamisista vaikutuksista.

*In vitro* -ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksissa ei ilmennyt näyttöä genotoksisesta potentiaalista. Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuutta koskeneessa rotilla tehdyssä peri-/postnataalitutkimuksessa havaittiin kaikissa annosryhmissä lisääntynyttä syntymän jälkeistä kuolleisuutta 4 vuorokauteen asti syntymän jälkeen, mikä luultavasti johtuu emojen riittämättömästä hoivasta.

Missään annosryhmässä ei havaittu muihin lisääntymistä koskeviin muuttujiin kohdistuvia vaikutuksia. Myöskään ensimmäisen sukupolven jälkeläisten vanhempiin eikä niiden lisääntymiskäyttäytymiseen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu. Merkkejä teratogeenisistä ominaisuuksista ei havaittu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi  
Suolahappo (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Sinmelan on kemiallisesti yhteensopimaton barbituraattien ja diatsepaamin kanssa, koska ne saostuvat sekoitettuna. Niitä ei saa sekoittaa samaan ruiskuun eikä infuusionesteeseen.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 48 tuntiin asti 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei pakkausta avata ja valmistetta laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää mikrobikontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (-koot)

#### Sinmelan 5 mg/ml, injektioneste, liuos

- 5 ml (25 mg) ampullissa (tyypin I lasia). Ampullit on pakattu 5, 10, 20, 30, 50, 100 kappaleen pakkauksiin.
- 20 ml (100 mg) ampullissa (tyypin I lasia). Ampullit on pakattu 5, 10, 20, 30, 50, 100 kappaleen pakkauksiin.

#### Sinmelan 25 mg/ml, injektioneste, liuos

- 10 ml (250 mg) ampullissa (tyypin I lasia). Ampullit on pakattu 5, 10, 20, 30, 50, 100 kappaleen pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi sekä muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Sinmelan voidaan laimentaa sekoittamalla siihen 50 mg/ml (5-prosenttista) glukoosiliuosta ja 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridia.

0,5 mg/kg:n esketamiiniliuoksen valmistaminen: 10 ml Sinmelan 25 mg/ml -valmistetta lisätään 500 ml:aan 5-prosenttista dekstroosia tai 0,9-prosenttista NaCl-liuosta. Kun liuos on valmistettu

aseptisissa olosuhteissa, sitä voidaan käyttää enintään 24 tunnin ajan, jos sitä on säilytetty alle 25°C:ssa. Kun liuosta ei ole valmistettu aseptisissa olosuhteissa, sitä voidaan käyttää enintään 24 tunnin ajan, jos sitä on säilytetty 2-8°C:ssa, tai 12 tunnin ajan, jos sitä on säilytetty alle 25°C:ssa. Sinmelan 5 mg/ml -valmisteen laimentamista ei suositella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Sinmelan 5 mg/ml: 35213  
Sinmelan 25 mg/ml: 35214

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

03.06.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.03.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Simmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning  
Simmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Simmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning  
1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 mg esketamin som esketaminhydroklorid.  
1 ampull med 5 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg esketamin som esketaminhydroklorid.  
1 ampull med 20 ml injektionsvätska, lösning innehåller 100 mg esketamin som esketaminhydroklorid.

Simmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning  
1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 25 mg esketamin som esketaminhydroklorid.  
1 ampull med 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller 250 mg esketamin som esketaminhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Simmelan är avsett för barn och vuxna.

Simmelan är ett anestesimedel som används

- för induktion och underhåll av generell anestesi och i kombination med annat anestesimedel,
- i kortvariga diagnostiska procedurer och små kirurgiska ingrepp som inte kräver muskelavslappning.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Simmelan bör endast administreras av eller under ledning av behörig narkosläkare eller akutmottagare.  
Utrustning för att säkerställa vitala funktioner bör finnas tillgänglig.

*Premedicinering:* Atropin eller glykopyrrolat bör ges före operationen för att hämma salivutsöndringen. Benzodiazepinderivat, t.ex. midazolam, kan ges som premedicering (intravenöst eller rektalt) för att förhindra initial hyperkinetisk cirkulation och sänka ångestfrekvensen vid uppvaknandet.

Dosering

Det individuella svaret på Sinmelan kan variera beroende på dosen, administreringsväg, samtidig användning av andra läkemedel och patientens ålder. Dosen ska individanpassas baserat på klinisk effekt.

Den rekommenderade dosen av Sinmelan i kombination med andra anestesimedel är i regel den som rekommenderas nedan. Användningen av andra anestesimedel kan eventuellt föranleda en minskad dos av Sinmelan.

#### Narkos:

##### *Intravenös administrering*

Vid induktion av anestesi ges 0,5 till 1,0 mg esketamin/kg kroppsvikt. Den intravenösa administreringen ska ske långsamt under 60 sekunder. Vid underhåll ges halva dosen vid behov normalt var 10:e till 15:e minut.

##### *Intramuskulär administrering*

Vid induktion av anestesi ges 3,3 till 6,5 mg esketamin/kg kroppsvikt. Vid underhåll ges halva dosen vid behov normalt var 10:e till 15:e minut.

Hos patienter med multipla skador (polytrauma) och patienter med dåligt allmäntillstånd krävs dosreducering.

##### *Leverinsufficiens*

När otillräcklig leverfunktion har beskrivits, ska en dosminskning övervägas hos patienter med cirros eller andra typer av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4)

##### *Pediatrik population*

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

#### Administreringssätt

Intravenös administrering eller infusion som injektionsvätska eller infusionsvätska.

Intramuskulär administrering som injektionsvätska.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Sinmelan är inte avsett för personer

- för vilka en höjning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk (se avsnitt 4.8),
- som har högt blodtryck och proteinuri (preeklampsi) och kramper (eklampsi) till följd av graviditet.

Sinmelan ska inte användas

- som enda anestesiläkemedel hos patienter med manifesta ischemiska hjärtsjukdomar,
- i kombination med xantinderivat, t.ex. aminofyllin, teofyllin (se avsnitt 4.5),
- i kombination med ergometrin (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Sinmelan bör användas med försiktighet till patienter med

- hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom, framför allt kranskärslsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtischemi och hjärtinfarkt), pga. betydligt ökad myokardiell syreförbrukning,
- instabil angina pectoris eller hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna,

- mild till måttlig hypertoni och takykardi,
- kronisk eller akut alkoholpåverkan,
- neurotiska drag eller en sjukdomshistoria med psykiska störningar (t.ex. schizofreni och akut psykos) (se avsnitt 4.8),
- akut intermitterent porfyri (pga. risken att aktivera en porfyrireaktion),
- hypertyreos eller patienter som får sköldkörtelhormonersättning (ökad risk för hypertoni och takykardi),
- infektion i lungorna eller i de övre luftvägarna (esketamin sensibiliserar reflexen i svalget och kan potentiellt orsaka laryngospasm),
- situationer som kräver en avslappnad livmodermuskel (t.ex. vid hotande livmoderruptur eller navelsträngsframfall),
- hjärtinsufficiens,
- ökat intrakraniellt tryck utom vid lämplig ventilation, och skador eller sjukdomar i centrala nervsystemet, eftersom en höjning av det cerebrospinala trycket har rapporterats i samband med esketamin som anestesiläkemedel,
- ökat intraokulärt tryck (t.ex. glaukom), penetrerande ögonskada och i samband med ögonundersökning eller ögonkirurgi, då det intraokulära trycket inte bör höjas,
- stroke eller traumatisk hjärnskada,
- otillräckligt behandlad eller obehandlad hypertoni (arteriell hypertoni, systoliskt/diastoliskt blodtryck över 180/100 mmHg i vila).

Vid höga doser eller snabb intravenös administrering kan andningsdepression uppkomma.

Även om reflexerna i svalg och struphuvud normalt inte påverkas kan risken för aspiration (av flytande eller fast material) inte uteslutas helt. Eftersom aspiration inte kan uteslutas och eftersom höga doser eller snabb intravenös administrering kan leda till andningsdepression, måste utrustning för intubation och ventilation av patienten finnas tillgängliga.

Ökad salivutsöndring kan förekomma vid användning av esketamin, vilket kan förebyggas genom att ge patienten profylaktisk atropin.

Induktionen av anestesi orsakar tillfällig takykardi, blodtryckshöjning och ökad hjärtminutvolym, som återgår till baslinjen inom 15 minuter efter injektionen. I kliniska studier har medianen för blodtryckets maximala ökning legat på 20–25 procent av initialvärdet. Beroende på patientens tillstånd kan blodtrycksökningen betraktas som en biverkning eller en positiv effekt av esketamin.

Om esketamin används polikliniskt bör patienten ledsagas hem och avstå från alkohol under de närmaste 24 timmarna.

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 (se avsnitt 4.2).

Vid otillräcklig ventilation ökar det intrakraniella trycket, det intraokulära trycket och muskeltonus regelmässigt. I sällsynta fall kan huden bli röd. Några få fall av överkänslighetsreaktioner (anafylaxi) har rapporterats. Patienter i chocktillstånd kan ha ett extra lågt blodtryck.

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

Vid kirurgiska ingrepp där visceral smärta kan uppstå bör esketamin kombineras med muskelavslappnande medel, tilläggsanalgesi, kontrollerad ventilation och administrering av lustgas/syrgas.

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

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

Risken för psykiska reaktioner vid uppvaknandet kan minskas kraftigt genom extra administrering av bensodiazepiner (se avsnitten 4.8 och 4.2).

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

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

#### *Missbruk och beroende*

Missbruk av racemiskt ketamin har rapporterats. Enligt rapporterna orsakar racemiskt ketamin en rad symtom, bland annat (men inte begränsat till) 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 klinisk esketaminanvändning kan därför inte uteslutas. Beroende och tolerans kan utvecklas, framför allt hos personer med pågående eller tidigare missbruk eller drogberoende.

Därför bör användningen övervakas noga och esketamin bör ordinerats och administreras med särskild försiktighet.

#### *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. Levertoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (> 3 dagar).

#### *Detta läkemedel innehåller natrium*

Sinmelan 5 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 3,2 mg (0,14 mmol) natrium per ml och Sinmelan 25 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 1,2 mg (0,05 mmol) natrium per ml. Detta ska tas i beaktande för patienter som ordinerats saltfattig kost.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Esketamin kan öka effekten av samtidigt administrerade opioider, vilket förstärker CNS- och/eller andningsdepression.

#### *Samtidig administrering som är kontraindicerad*

##### *Xantinderivat*

Det finns kliniska och experimentella belägg för sänkt krampröskel i kombination med teofyllin och därför bör esketamin inte kombineras med teofyllin. Oförutsägbara anfall i sträckmusklerna har rapporterats vid samtidig administrering av dessa medel.

#### *Samtidig administrering där försiktighet ska iakttas*

##### *Uterotonika*

Esketamin bör inte användas tillsammans med ergometrin.

#### *Neuromuskulära blockerare*

Esketamin kan öka och förlänga effekten av neuromuskulära blockerare (t.ex. suxameton och atrakurium) vilket orsakar förlängd muskelavslappning och/eller andningsdepression.

#### *Hypnotika, bensodiazepiner, neuroleptika*

Premedicinering med diazepam ökar halveringstiden för esketamin med förstärkt effekt som följd. Kombinationen kan kräva en dosjustering.

#### *Vasopressin*

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

#### *Halogenerade kolväten*

Den anestetiska effekten av halogenerade kolväten (t.ex. isofluran) kan förstärkas i kombination med esketamin. Doseringen av dessa halogenerade kolväten kan behöva minskas. Risken för arytmier efter administrering av adrenalin kan öka vid samtidig administrering av esketamin och halogenerade kolväten.

#### *Barbiturater, narkotika, inhalerade anestesimedel, alkohol, muskelavslappande medel*

Barbiturater, narkotika och inhalerade anestesimedel som ges samtidigt med esketamin kan förlänga uppvakningstiden. Samtidig användning av esketamin (särskilt i höga doser eller snabb administrering) och halogenerade anestesimedel kan öka risken för bradykardi, hypotoni eller minskad hjärtminutvolym. Samtidig administrering av esketamin och andra sedativa läkemedel (t.ex. etanol, fenotiaziner, sederande H<sub>1</sub>-blockerare eller muskelavslappande medel) kan förstärka CNS-depression och/eller öka risken för andningsdepression. Lägre doser av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av andra anxiolytika, sedativa läkemedel och hypnotika.

#### *Sympatomimetika, tyroidhormoner, vasopressin*

Patienter som tar sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande), sköldkörtelhormoner eller vasopressin har en ökad risk att utveckla hypertoni och takykardi vid samtidig administrering av esketamin.

#### *Blodtryckssänkande läkemedel*

Samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel och esketamin ökar risken för hypotoni.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, t.ex. esketamin. Minskad dosering av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av esketamin och CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, flukonazol, klaritromycin, erythromycin, verapamil, diltiazem).

Läkemedel som inducerar CYP3A4-aktivitet ökar vanligtvis hepatisk clearance, vilket leder till sänkta plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, t.ex. esketamin. En ökad dosering av esketamin kan krävas vid samtidig administrering av esketamin och läkemedel som inducerar CYP3A4-enzym (t.ex. fenytoin, karbamazepin, äkta johannesört).

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Det finns inte tillräckliga data om användningen av esketamin hos gravida kvinnor. Djurstudier har påvisat 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 påverkan på barnet är osannolik är vid terapeutiska doser.

#### 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 reversibla. Biverkningar som påverkar centrala och perifera nervsystemet förekommer oftare om Simmelan ges som enda anestesiläkemedel.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med esketamin.

Frekvensbeskrivning: Mycket vanliga ( $\leq 1/10$ ), vanliga ( $\leq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\leq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklass	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Anafylaxi	
Psykiska störningar	Onormala drömmar, mardrömmar, yrsel, rastlöshet			Hallucinationer, dysfori, oro, desorientering
Nervsystemet	Nystagmus, toniska och kloniska rörelser			
Ögon	Dimsyn	Diplopi, förhöjt intraokulärt tryck		
Hjärtat	Förhöjt blodtryck, ökad puls, tillfällig takykardi		Bradykardi, arytmier	
Blodkärl			Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ökat vaskulärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring Ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression (Risken för			

MedDRA-systemets organklass	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten)			
Magtarmkanalen	Illamående och kräkningar, ökad salivutsöndring			
Lever- och gallvägar				Avvikande leverfunktionsvärden Läkemedelsinducerad leverskada*
Hud och subkutan vävnad		Erytem, morbilliforma hudutslag och exantem		
Allmänna symtom eller symtom vid administreringsstället		Smärta och rodnad vid injektionsstället		

\* Långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk.

När esketamin används som enda anestesiläkemedel kan dosberoende reaktioner uppstå under uppvakningsskedet hos upp till 30 % av patienterna. I samband med uppvaknandet från anestesi förekommer ofta drömmar som känns verkliga, med eller utan psykomotorisk aktivitet. De kan yttra sig som mardrömmar eller hallucinationer, förvirring, uppvakningsdelirium (ofta med dissociation eller en känsla av att flyta) och irrationellt beteende. Frekvensen av sådana händelser kan minskas med en kombination av Sinmelan och ett benzodiazepinderivat. Övergående andningsdepression pga. störningar som påverkar centrala och perifera nervsystemet kan förekomma och beror på dosen och injektionshastigheten.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

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, hjärtstillestånd och andningsdepression.

Andningsdepression 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: allmänna anestesiläkemedel, ATC-kod: N01AX14

Esketamin är ett snabbverkande anestesimedel och analgetikum. Det ger dissociativ anestesi. Den analgetiska effekten uppträder vid lägre doser än vad som krävs för dissociativ anestesi och varar längre. Dessa farmakologiska effekter kommer främst av att esketamin blockerar NMDA-receptorerna (N-metyl-D-aspartat).

Ketamin-racematet består av enantiomererna esketamin (S-ketamin) och (R)-ketamin. Den analgetiska/anestetiska potensen mellan R- och S-isomeren är 1: 4. S-ketaminets effekter jämfört med racemiskt ketamin är 1,5:1.

Vid användning av esketamin som anestesiläkemedel kan man med EEG observera tecken på att den bioelektriska aktiviteten i hjärnan hämmas, framför allt i frontala områden, samt att de subkortikala strukturerna aktiveras. Skyddsreflexerna försämras normalt inte eftersom muskeltonus bibehålls eller ökas. Kramptröskeln sänks. Vid spontan andning sker en höjning av det intrakraniella trycket, vilken kan undvikas med hjälp av mekanisk ventilation.

Till följd av en sympatomimetisk effekt ger esketamin förhöjt blodtryck och ökad puls, vilket leder till att hjärtats syreförbrukning och blodflödet i kranskärlen ökar. Det vaskulära motståndet förändras knappt på grund av motsatta (reflex-) mekanismer.

Efter administrering av esketamin kan måttlig hyperventilation observeras utan betydande effekt på blodgaserna. Esketamin verkar avslappnande på musklerna runt luftvägarna.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Esketamin tas upp snabbt efter intramuskulär administrering och är biotillgängligt till cirka 93 %. Ketamin kan detekteras i plasma efter 4 min och de högsta plasmakoncentrationerna uppnås inom 5–30 min efter administreringen med  $t_{max}$  på 22 min.  $C_{max}$  243 ng/ml efter en dos på 0,5 mg/kg.

Efter intravenös infusion på 40 mg/tim/70 kg, är  $T_{max}$  110 min,  $C_{Max}$  305 ng/ml med AUC på 142 ng\*tim/ml.

#### Distribution

Bindningen till plasmaproteiner är cirka 10–30 %. Esketamin har en bifasisk plasmaprofil med en distributionsfas som varar i cirka 45 minuter och en distributionshalveringstid på 10–15 minuter, vilket kliniskt motsvarar läkemedlets anestetiska effekt. Hos en standardiserad individ på 70 kg observeras en central distributionsvolym på 38,7 l/70 kg och en perifer distributionsvolym på 102 l/70 kg.

#### Metabolism

Esketamin metaboliseras främst i levern. Esketamin genomgår N-demetylering och hydroxylering i cyklohexanringen. CYP2B6 är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av esketamin

till norketamin. Norketamin demetyleras vidare till dehydronorketamin via CYP2B6. Norketamin har påvisats vara en tredjedel så potent som esketamin.

CYP3A5 och CYP2A6 är inblandade i hydroxyleringen av esketamin. De N-demetylerade och hydroxylerade metaboliterna konjugeras vidare via UGT och utsöndras i urinen.

### Eliminering

Elimineringen uppmättes efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 2,5 timmar för esketamin och cirka 4 timmar för norketamin. Clearance är 60–147 liter/tim/70 kg. Esketamin och dess metaboliter elimineras i huvudsak efter glukuronidering via njurarna i urinen.

### Pediatrisk population

Hos 20 barn (1–7 år) var  $C_{max}$   $1860 \pm 883$  ng/ml efter intravenös administrering (bolusdos 2 mg/kg under 10 sekunder). Det verkar som om fler norketaminmetaboliter påträffas hos barn.

I en andra studie (4 barn, 5–9 år) konstaterades inga signifikanta skillnader i koncentrationer mellan barn och vuxna i intervallet upp till 3 timmar efter intravenös injektion av 2 mg/kg. Koncentrationerna efter 5 timmar var dock lägre hos barn efter intravenös injektion av ketamin och skillnaden var signifikant. Uppenbara distributionsvolymen efter intravenös injektion var likartade hos barn och vuxna. Halveringstiden var dock kortare (100 respektive 153 min) och plasmaclearance större (16,8 respektive 12,6 ml/min/kg) hos barn än hos vuxna. Dessutom vid 5 minuter efter intramuskulär ketamininjektion (6 mg/mk) på 5 barn (4–9 år) jämfört med vuxna efter både intravenös och intramuskulär administrering. Dessa skillnader vara signifikanta under upp till 1 timme efter intravenös och intramuskulär injektion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Publicerade djurstudier (inklusive primater) i doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesiläkemedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till förluster av celler i hjärnan under utveckling som kan förknippas med långvariga kognitiva svårigheter. Den kliniska signifikansen av dessa icke-kliniska resultat är inte känd.

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

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

I studier avseende reproduktionstoxicitet påvisades en ökad postnatal dödlighet upp till dag 4 efter födseln i en peri/postnatal studie i råttor för alla dosgrupper, vilket troligen beror på att moderdjuren gav otillräcklig omvårdnad.

Andra reproduktionsparametrar påverkades inte i någon dosgrupp. Föräldrarna i F1-generationen och deras reproduktionsbeteende påverkades heller inte. Det fanns inga tecken på teratogena egenskaper.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Simmelan är kemiskt inkompatibelt med barbiturater och diazepam på grund av att fällningar bildas. De får därför inte blandas i samma spruta eller infusionsvätska.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 48 timmar vid 25° C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Får ej frysas.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

#### Simmelan 5 mg/ml, injektionsvätska, lösning

- 5 ml (25 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100
- 20 ml (100 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

#### Simmelan 25 mg/ml, injektionsvätska, lösning

- 10 ml (250 mg) i ampull (glas typ I), förpackade i en kartong med 5, 10, 20, 30, 50, 100

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Simmelan kan spädas med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Blanda 10 ml Simmelan 25 mg/ml med 500 ml 5 % glukos- eller 0,9 % natriumkloridlösning för att få en lösning med 0,5 mg esketamin/ml. Denna lösning kan användas under högst 24 timmar om den bereds under aseptiska förhållanden och förvaras i en temperatur under 25° C. Om den inte bereds under aseptiska förhållanden, kan den användas under högst 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8° C) eller under högst 12 timmar vid förvaring under 25° C.

Spädning av Simmelan 5 mg/ml rekommenderas inte.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eurocept International BV

Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sinmelan 5 mg/ml: 35213  
Sinmelan 25 mg/ml: 35214

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

Datum för det första godkännandet: 2018-07-31

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.03.2021