

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketalar 50 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 50 mg ketamiinia (ketamiinihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anestesian induktio ja ylläpito diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä, joko ainoana anesteettina tai yhdistettynä toisiin anesteetteihin. Ennen alueellisen puudutuksen aloittamista tai sen lisälääkityksenä.

Ketalar on tarkoitettu käytettäväksi sekä aikuisille että lapsille.

Ehto: Sairaalakäyttöön, anestesiologian erikoislääkäreiden käyttöön tai heidän valvonnassaan tapahtuvaan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ketalaria saa antaa ainoastaan anestesiologian erikoislääkäri tai hänen valvonnassaan. Elintoimintojen ylläpitoon tarvittava välineistö on pidettävä saatavilla.

Esilääkitys: Atropiinia tai glykopyrroonia tulee antaa preoperatiivisesti estämään limaneritystä. Bentsodiatsepiinijohdokset, esimerkiksi midatsolaami (laskimoon tai peräsuoleen), esilääkityksenä hillitsevät alkuvaiheen hyperkineettistä verenkiertoa ja vähentävät levottomuuden esiintymistä heräämisen aikana.

Ketamiinin ylläpitoannoksesta synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa.

Laskimoon: Bolus annetaan laskimoon hitaasti (vähintään 60 s), koska nopeampi anto voi aiheuttaa ohimenevän hengitysvajauksen.

i.v.- injektio	Annos (mg/kg)	Anestesian alkaminen (min)	Anestesian kesto (min)
Induktio	2,0 (1,0 - 4,5)	1	5 - 15

Ylläpito	Puolet induktioannoksesta, vaihtoehtoisesti siirtyminen infuusioon. Ks. jäljempänä.		
-----------------	--	--	--

Annustus obstetrisissa käyttöaiheissa:

Obstetrisissa käyttöaiheissa, alatiesynnytyksissä tai keisarinleikkauksissa, suositellaan 0,2–1,0 mg/kg annoksia laskimoon annettuna (ks. kohta 4.6). Ketamiinin ylläpitoinfuusiosta synnyttävälle ei kuitenkaan ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa.

50 mg/ml injektioneste

Lihakseen: Lihaksensisäisessä annostelussa käytetään Ketalar 50 mg/ml -injektionestettä annettavan volyymin minimoimiseksi.

i.m.-injektio	Annos (mg/kg)	Anestesian alkaminen (min)	Anestesian kesto (min)
Induktio	10,0 (6,5 - 13,5)	3 – 5	12 - 25
Ylläpito	Puolet induktioannoksesta		

Muuntotaulukko: Annoksen mg/kg muuntaminen annokseksi ml/kg		
		Ketalar 50 mg/ml
mg/kg		ml/kg
1,0		0,02
2,0		0,04
4,5		0,09
6,5		0,13
10,0		0,20
13,5		0,27

Annos obstetrisissa käyttötilanteissa:

Lihaksensisäisestä injektioista synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa. Saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot esitetään kohdassa 5.2.

Infuusio: Infuusiotekniikkaa käyttämällä saadaan tasaisempi anestesia, ketamiinin kokonaisannos jää usein pienemmäksi kuin toistuvilla injektioilla ja potilas herää nopeammin. Kun ketamiini annetaan yhdessä happi-ilokaasuseoksen kanssa, voidaan käyttää pienempää ketamiiniannosta.

Infuusio	Annos
Induktio	2,0 - 6,0 mg/kg
Ylläpito	2,0 - 6,0 mg/kg/tunti

(Yllä mainittu ylläpitoannos vastaa 0,03 - 0,10 ml/kg/min ketamiini-infuusioliuosta 1 mg/ml.)

Yhdistelmäanestesia: Ketamiini soveltuu käytettäväksi yhdessä bentsodiatsepiinijohdosten, esimerkiksi midatsolaamin kanssa. Ketamiinin ja midatsolaamin voi sekoittaa samaan infuusioon (10 ml Ketalar 50 mg/ml + 7,5 ml midatsolaamia 5 mg/ml, 500 ml infuusionestettä kohti).

Induktio (i.v.-injektio)	
ketamiini	2 mg/kg

midatsolaami	0,15 mg/kg
Ylläpito (jatkuva infuusio)	
ketamiini	1 mg/kg/tunti
midatsolaami	0,075 mg/kg/tunti

Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on kirroosi tai maksan toiminta on jostain muusta syystä heikentynyt (ks. 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Potilaat, joilla verenpaineen kohoaminen muodostaa vakavan riskin. Eklampsia ja pre-eklampsia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ketalaria tulee käyttää varoen seuraavissa tiloissa:

- sydämen vajaatoiminta ja hoitamaton verenpainetauti
- kohonnut aivopaine sekä keskushermostovauriot tai -sairaudet, koska ketamiinianestesian yhteydessä on kuvattu aivo-selkäydinnesteen paineen kohoamista
- silmätutkimusten tai -leikkausten yhteydessä, joissa silmänpaine ei saa kohota
- kohonnut silmänpaine (esim. glaukooman vuoksi). Ketamiinin kerta-annos voi suurentaa silmänpainetta merkittävästi.
- kroonisesti tai akuutisti alkoholin vaikutuksen alaiset potilaat
- potilaat, joilla on neuroottisia luonteenpiirteitä tai psyykkisiä sairauksia (esim. skitsofrenia ja akuutti psykoosi)
- kirroosi tai muusta syystä heikentynyt maksan toiminta. Ketamiini metaboloituu maksassa ja maksapuhdistuma on välttämätön kliinisen vaikutuksen loppumiseksi. Ketalarin 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.
- akuutti intermittoiva porfyria
- potilaat, joilla esiintyy epileptisiä kohtauksia
- kilpirauhasen liikatoiminta tai kilpirauhashormonin korvaushoito (suurentunut kohonneen verenpaineen ja takykardian riski)
- keuhko- tai ylähengitystieinfektio (ketamiini herkistää kakomisrefleksiä, mistä voi seurata laryngospasmi)
- aivovamma, päävamma, silmävaurio tai hydrokefalus.

Heräämiseen liittyvät reaktiot

Heräämiseen liittyviä reaktioita on ilmennyt noin 12 prosentilla potilaista. Psykkiset ilmenemismuodot vaihtelevat vaikeusasteeltaan miellyttävistä unenkaltaisista tiloista ja elävääntuntuisista mielikuvista aistiharhoihin, painajaisuniin ja heräämisen yhteydessä esiintyvään deliriumiin (joka koostuu usein dissosiativisista ja kellumista muistuttavista tuntemuksista). Joissakin tapauksissa näihin tiloihin on liittynyt sekavuutta, kiihtyneisyyttä ja irrationaalista käyttäytymistä, jotka osa potilaista muistavat jälkepäin epämiellyttävinä kokemuksina. Reaktiot kestävät tavallisesti pisimmillään muutaman tunnin. Joissakin tapauksissa reaktiot ovat kuitenkin uusiutuneet 24 tunnin kuluessa leikkauksesta. Ketamiinin käytön ei tiedetä aiheuttaneen mitään myöhempiä psyykkisiä vaikutuksia.

Tällaisia heräämiseen liittyviä reaktioita ilmenee vähiten nuorilla (enintään 15-vuotiailla) ja iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla. Reaktioita esiintyy myös vähemmän lihaksensisäisessä annossa.

Psyykkisten vaikutusten (erityisesti unenkaltaisten aistimusten ja heräämiseen liittyvän deliriumin) ilmaantuvuutta heräämisen yhteydessä voidaan vähentää käyttämällä ketamiinin pienempinä suositusannoksina yhdessä laskimonsisäisen diatsepaamin kanssa induktio- ja ylläpitoanestesian aikana. Näiden reaktioiden ilmaantuvuutta voidaan vähentää myös minimoimalla potilaan stimulointia puheella tai kosketuksella heräämisvaiheessa.

Stimulaation minimoiminen ei koske peruselintoimintojen seurantaa. Jotta vaikea heräämiseen liittyvä reaktio saadaan loppumaan, potilaalle voi olla tarpeen antaa pieni annos lyhyt- tai ultralyhytvaikutteista barbituraattia.

Sydän ja verenkiertoelimistö

Koska ketamiini lisää sydänlihaksen hapenkulutusta huomattavasti, varovaisuutta on noudatettava sen käytössä potilaille, joilla on hypovolemia, elimistön kuivumistila tai sydänsairaus, etenkin sepelvaltimotauti (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia ja sydäninfarkti). Varovaisuutta ketamiinin käytössä on noudatettava myös potilailla, joilla on lievästi tai keskivaikeasti kohonnut verenpaine ja takyarytmioita.

Sydämen toimintaa on seurattava jatkuvasti toimenpiteen aikana, jos potilaan verenpaine on kohonnut tai hänen sydämensä on dekompensoitiossa.

Verenpaine alkaa nousta pian injektion jälkeen, ja enimmäispaine saavutetaan muutaman minuutin kuluessa. Verenpaine korjaantuu anestesiaa edeltäneelle tasolle tavallisesti 15 minuutin kuluessa injektioista. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaine (mediaani) on noussut 20–25 % anestesiaa edeltäneestä tasosta. Potilaan yleisilasta riippuen voidaan verenpaineen kohoaminen katsoa haittavaikutukseksi tai ketamiinin suotuisaksi vaikutukseksi.

Pelkän Ketalarin anto on ollut turvallista, vaikka potilaan mahalaukku ei olekaan tyhjennetty. Koska lisäanesteettien tai lihasrelaksanttien tarvetta ei kuitenkaan aina voida ennakoita, on suositeltavaa, että potilas paastoo 4–6 tuntia ennen leikkausta aspiraation välttämiseksi. Koska nielun refleksit yleensä toimivat Ketalar-anestesian aikana, nielun mekaanista ärsyttämistä on vältettävä, ellei samanaikaisesti anneta lihasrelaksanteja.

Pitkäaikaiskäyttö

Ketamiinia pitkäaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu kystiittitapauksia, mukaan lukien hemorragista kystiittiä, akuutteja munuaisvaurioita, hydronefroosia ja virtsanjohdinsairauksia, etenkin ketamiinin väärinkäytössä. (Näitä haittavaikutuksia esiintyy yhdestä kuukaudesta useaan vuoteen kestäneen ketamiinin pitkäaikaisen käytön jälkeen.)

Myös maksatoksisuutta on raportoitu potilailla pitkäaikaisessa käytössä (yli 3 vuorokautta).

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Ketamiinia on raportoitu käytetyn väärin. Ketamiinin on esitetty aiheuttaneen monenlaisia oireita, muun muassa takautumia, hallusinaatioita, dysforiaa, ahdistuneisuutta, unettomuutta ja sekavuutta. Myös haittavaikutuksia on raportoitu: ks. ”Pitkäaikaiskäyttö”.

Ketamiini voi aiheuttaa riippuvuutta ja toleranssia potilaille, joilla on esiintynyt lääkeaineiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta. Siksi ketamiinin määräämisessä ja annostelussa on noudatettava varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ketamiinin samanaikaista käyttöä *teofylliinin* ja *aminofylliinin* kanssa pitää välttää, koska kouristuskyvyn on tällöin todettu madaltuvan kliinisesti merkittävästi. Kun näitä lääkeaineita on annettu samanaikaisesti, on ilmoitettu ennakoimattomia ojentajatyyppejä kouristuskohdauksia.

Ketamiini saattaa pidentää *suksametonin* lihaksia relaksoivaa vaikutusta.

Diatsepaamin tiedetään pidentävän ketamiinin puoliintumisaikaa ja sen farmakodynaamisia vaikutuksia, minkä vuoksi annosta saattaa olla tarpeen säätää.

Barbituraatit, inhalaatioanesteetit ja/tai opiaattiagonistit voivat Ketalarin kanssa samanaikaisesti annettuina pidentää heräämistä.

Ketamiini voi voimistaa *atrakuriumin* ja *tubokurariinin* hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia, mukaan lukien hengitysvajausta ja siihen liittyvää apneaa.

Halogenoitujen anesteettien käyttö samanaikaisesti ketamiinin kanssa voi pidentää ketamiinin eliminaation puoliintumisaikaa ja viivästyttää anestesiasta toipumista. Ketamiinin samanaikainen käyttö (erityisesti suurina annoksina tai nopeasti annettuna) halogenoitujen anesteettien kanssa voi suurentaa riskiä, että potilaalla ilmenee bradykardiaa, hypotensiota tai sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä.

Ketamiinin käyttö muiden *keskushermostoa lamaavien aineiden* (esim. etanoli, fentiatsiinit, rauhoittavat H₁-salpaajat tai luustolihasrelaksantit) kanssa voi voimistaa keskushermostolamaa ja/tai suurentaa hengitysvajauksen riskiä. Ketamiiniannosta on ehkä pienennettävä, jos potilas saa samanaikaisesti muita anksiolyyttejä, rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä.

Ketamiinin on ilmoitettu kumoavan *tiopentaalin* nukuttavan vaikutuksen.

Kohonneen verenpaineen ja takykardian riski on suurentunut potilailla, jotka saavat ketamiinia *kilpirauhashormonihoidon* aikana.

Verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja ketamiinin samanaikainen käyttö suurentaa hypotension riskiä.

Sympatomimeetit (suoraan tai epäsuoraan vaikuttavat) ja *vasopressiini* saattavat voimistaa ketamiinin sympatomimeettisiä vaikutuksia, esim. ketamiinin ja *vasopressiinin* samanaikaisessa annossa on havaittu verenpaineen nousua.

Ergometriinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä lääketutkimuksia. Ketamiinin turvallista käyttöä raskauden aikana ei ole varmistettu eikä käyttöä siksi suositella, lukuun ottamatta käyttöä keisarinleikkauksen ja alatiesynnytyksen yhteydessä. Ketamiini läpäisee istukan helposti. Kun äidille on annettu laskimoon synnytyksen aikana ketamiinia $\geq 1,5$ mg/kg annoksina, osa ketamiinille altistuneista vastasyntyneistä on saanut elvytystä vaativan hengityslaman ja matalan Apgar-pistemäärän.

Äidillä on havaittu huomattavaa verenpaineen nousua ja kohdun tonuksen kasvua, kun laskimoon

annettu ketamiiniannos on ollut suurempi kuin 2 mg/kg.

Ketamiinin lihaksensisäisestä injektiosta ja laskimoon annettavasta ylläpitoinfuusiosta synnyttävälle ei ole tietoja eikä annossuosituksia voida antaa. Saatavilla olevat lihaksensisäistä injektiota koskevat farmakokineettiset tiedot esitetään kohdassa 5.2.

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. Kohta 5.3).

Imetys

Ketamiinin imetyksenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole vahvistettu, joten sen käyttöä imetysaikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ketamiinin annon jälkeen reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Tämä on otettava huomioon tarkkaavaisuutta vaativien tehtävien, kuten autolla-ajon yhteydessä. Potilas ei saa ajaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita ainakaan 24 tuntiin ketamiinianestesian jälkeen. Polikliinisen anestesian jälkeen potilas tarvitsee kotimatulle saattajan, eikä hän saa nauttia alkoholia lähimmän vuorokauden aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat useimmiten riippuvaisia annoksesta ja injektionopeudesta ja häviävät itsestään. Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset ovat yleisempiä, jos Ketalaria käytetään ainoana nukutusaineena.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden (hyvin yleiset $\geq 1/10$; yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$; tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) mukaan.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Hallusinaatiot, epänormaalit unet, painajaiset, sekavuus, kiihtyneisyys, epänormaali käyttäytyminen
	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus
	Harvinainen	Delirium*, desorientaatio*, takamat*, dysforia*, unettomuus
Hermosto	Yleinen	Nystagmus, lisääntynyt lihasjänteys, toonis-klooniset liikkeet
Silmät	Yleinen	Kaksoiskuvat
	Tuntematon	Silmänsisäisen paineen nousu
Sydän	Yleinen	Verenpaineen nousu, sydämen sykkeen nopeutuminen
	Melko harvinainen	Bradykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityksen nopeutuminen
	Melko harvinainen	Hengityslama, kurkunpääkouristus

	Harvinainen	Ahtauttava hengitystiesairaus*, apnea*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
	Harvinainen	Lisääntynyt syljeneritys*
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset* Lääkkeen aiheuttama maksavaurio*, **
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Eryteema, tuhkarokkomainen ihottuma
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Hemorraginen kystiitti*, ***, kystiitti*, ***, **
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kipu injektio kohdassa, ihottuma injektio kohdassa

* Valmisteen tultua markkinoille tunnistettu haittavaikutus ** Pitkäaikainen käyttö (yli 3 vuorokautta) tai lääkkeen väärinkäyttö.

*** Pitkäaikaiskäyttö (1 kuukaudesta useaan vuoteen), etenkin ketamiinin väärinkäytön yhteydessä.

Heti injektion jälkeen potilaalla ilmenee ohimenevä takykardia, hänen verenpaineensa nousee ja sydämen minuuttitilavuutensa suurenee. Nämä reaktiot korjaantuvat 15 minuutissa injektion antamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa verenpaine (mediaani) on noussut 20–25 % anestesiaa edeltäneestä tasosta. Potilaan yleisilasta riippuen voidaan verenpaineen kohoaminen katsoa haittavaikutukseksi tai ketamiinin suotuisaksi vaikutukseksi.

Heräämisvaiheen aikana potilas voi kokea elävääntuntuisia unia, joihin saattaa liittyä psykomotorista aktiiviteettia ja joille on luonteenomaista sekavuus ja järjenvastainen käyttäytyminen. Samanaikaisesti annettu bentsodiatsepiinijohdos vähentää näitä reaktioita.

Ohimenevää keskushermostovaikutusten aiheuttamaa hengityslamaa on esiintynyt laskimonsisäisen induktion jälkeen. Vaikutus riippuu annoksen koosta ja injektio nopeudesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen kliinisiä oireita ovat kouristelu, sydämen rytmihäiriöt ja hengityspysähdys.

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

Kouristuksia hoidetaan laskimoon annettavalla bentsodiatsepiinilla, esimerkiksi midatsolaamilla tai diatsepaamilla. Jos bentsodiatsepiinihoidolla ei saada riittävä vastetta, suositellaan fenytoiinin tai tiopentaalin antoa laskimoon.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hermostoon vaikuttavat lääkkeet, muut yleisanestesia-aineet
ATC-koodi: N01A X03

Ketalarin vaikuttava aine on raseeminen ketamiini. Ketamiini saa aikaan niin sanotun dissosiattiivisen anestesian salpaamalla selektiivisesti aivojen assosiaatoratoja. Subanesteettisena annoksena ketamiinilla on analgeettinen vaikutus, mikä todennäköisesti johtuu yhteisvaikutuksesta biogeenisen amiini- ja endogeenisen opiaattijärjestelmän kanssa. Ketamiini ei tavallisesti vaikuta nielun ja kurkunpään refleksiin. Lihasjänteys säilyy samana tai lisääntyy. Potilaille, joilla on suuri hypovoleemisen sokin vaara, annetaan ketamiinia sen sydäntä, verisuonia ja hengitystä stimuloivien vaikutustensa vuoksi. Ketamiinin keuhkoputkia laajentava vaikutus mahdollistaa sen käytön astmapotilailla ja status asthmaticuksen respiraattorihoidossa. Vaikutuksia limaneritykseen ja maha-suolikanavaan voidaan hillitä antamalla esilääkityksenä antikolinergisiä aineita. Analgeettista vaikutusta voidaan hyödyntää alueellisen puudutuksen täydentämisessä tai suuronnettomuus- ja katastrofitilanteissa. Ketamiinia voidaan kliinisesti käyttää muiden tavallisimmin käytettyjen anesteettien ja lihasrelaksanttien kanssa sillä edellytyksellä, että potilaan hengitystä ylläpidetään. Laskimonsisäinen annos 2 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian minuutin sisällä injektion antamisesta, ja anestesia kestää noin 5–15 minuuttia. Lihaksensisäinen annos 10 mg/kg aikaansaa kirurgisen anestesian 3–5 minuutin sisällä injektion antamisesta, ja vaikutus kestää 12–25 minuuttia. Anesteettisen tai analgeettisen vaikutuksen pidentämiseksi Ketalar voidaan infusoida joko tippoina tai injektioautomaatilla, jolloin annostelusta saadaan tasainen. Laskimon- ja lihaksensisäiset injektiot voidaan toistaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Parenteraalisen annon jälkeen ketamiini imeytyy nopeasti.

Lihakseen annetun ketamiinihydrokloridin biologinen hyötösuus on noin 90 %.

Jakautuminen:

Ketamiinihydrokloridi sitoutuu plasman proteiineihin noin 50-prosenttisesti. Ketamiinin rasvaliukoisuus on suuri. Ketamiini läpäisee istukan helposti ja jakautuu nopeasti helposti perfusoituviin kudoksiin (esim. sydän, keuhkot ja aivot) ja sen jälkeen lihaskudokseen ja perifeerisiin kudoksiin ja lopuksi rasvakudokseen.

Kun laskimoon annettava bolusannos on 2,5 mg/kg ketamiinin jakautumisvaihe kestää noin 45 minuuttia ja puoliintumisaika on 10–15 minuuttia, tällä on yhteyttä anestesiavaikutuksen keston (noin 20 minuuttia). Ketamiinin huippupitoisuudet plasmassa aikuisilla ja lapsilla ovat noin 1,8–2,0 µg/ml 5 minuutin kohdalla kun laskimoon on annettu bolusinjektiona 2 mg/kg annos, ja noin 1,7–2,2 µg/ml 15 minuutin kohdalla, kun lihakseen on annettu injektiona 6 mg/kg.

Ketamiinin kulkeutumisnopeus istukan läpi äidin valtimosta napalaskimoon oli synnytyshetkellä 47 % (1,72 vs 0,75 µg/ml) niillä synnyttäjillä, jotka olivat saaneet lihakseen 250 mg annoksen (noin 4,2 mg/kg). Näiden synnyttäjien synnytyksen kesto ketamiini-injektioista alatesynnytykseen oli keskimäärin 12 minuuttia.

Biotransformaatio:

Ketamiini hajoaa maksassa kolmeksi anestesiologisesti inaktiiviseksi metaboliitiksi. Puoliintumisaika plasmassa on noin 80 minuuttia aikuisilla ja jonkin verran lyhyempi lapsilla.

Ketamiini metaboloituu N-demetylaation (sytokromi P450 -järjestelmän kautta) ja

sykloheksanonirenkaan hydroksylaation kautta, jolloin muodostuu vesiliukoisia konjugaatteja, jotka erittyvät virtsaan. Ketamiinin N-demetylaatio norquetamiiniksi ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien avulla; CYP2B6- ja CYP2C9-entsyymit vaikuttavat vähäisesti. Lisäksi oksidaatiota tapahtuu sykloheksanonin johdannaisen muodostumisessa. Konjugoitumattoman N-demetyloituneen metaboliitin tehon todettiin olevan alle kuudesosa ketamiinin tehosta. Konjugoitumaton demetyloitunut sykloheksanonin johdannainen oli teholtaan alle kymmenesosa ketamiinin tehosta.

Eliminaatio:

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa annoksesta erittyi keskimäärin 91 % virtsaan ja 3 % ulosteeseen. Vain pieni osa erittyy muuttumattomana. Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Akuuttia toksisuutta koskevassa kokeessa rotan LD₅₀-arvo ketamiinille oli 35 mg/kg.

Krooninen toksisuus

Kun rotille annettiin ketamiinihydrokloridia toistuvasti laskimoon 13 viikon ajan, eläinten paino alkoi laskea annostasolla 16 mg/kg/vrk. Lisäksi havaittiin hengityksen nopeutumista ja etukumarainen asento, joita seurasivat hengityksen hidastuminen ja ataksia.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsetoniumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ketalaria ja barbituraatteja ei tule sekoittaa ennen injeksiota, koska ne ovat kemiallisesti yhteensopimattomia ja saostuvat sekoitettuina. Niitä ei saa annostella samalla ruiskulla ja neulalla. Ketalarin voi sekoittaa glukoosi 50 mg/ml- ja natriumkloridi 9 mg/ml -infusionesteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 5 vuotta.
Valmis infuusioliuos säilyy korkeintaan 12 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektiopullo, bromobutyylitulppa ja alumiinisuljin, jossa repäisykorkki (PP).
50 mg/ml injektioneste: 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ketalarin voi sekoittaa glukoosi 50 mg/ml- ja natriumkloridi 9 mg/ml -infuusionesteiden kanssa.

Kertakäyttöön.

Avaamisen jälkeen: mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Hävitä käyttämättä jäänyt valmiste annostelun jälkeen.

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkas- ja värimuutosten varalta ennen käyttöä, mikäli pakkaus sen mahdollistaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

50 mg/ml injektioneste: 9176

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 1985
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.01.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketalar 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 50 mg ketamin (som ketaminhydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Induktion och underhåll av anestesi vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, som enda anestetikum eller i kombination med andra anestesimedel. Före anläggandet av eller som komplement till regional anestesi.

Ketalar är indicerat för barn och vuxna.

Villkor: För bruk i sjukhus och för specialister i anesthesiologi eller i av dem övervakad vård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ketalar får endast administreras av eller under ledning av anesthesiolog. Utrustning för att säkerställa livsviktiga funktioner ska finnas tillgänglig.

Premedicinering: Atropin eller glykopyrron ska ges preoperativt för att hämma slemsekretionen. Benzodiazepinderivat, t.ex. midazolam, som premedicinering (intravenöst eller rektalt), kan ges för att dämpa den initiala hyperkinetiska cirkulationen och minska frekvensen av oro under uppvaknandet.

Det finns inga data om underhållsdos av ketamin för födande och därför kan inga dosrekommendationer ges.

Intravenöst: Administrering av intravenös bolusdos bör ske långsamt (minst 60 sekunder), då snabbare tillförsel kan resultera i övergående andningsdepression.

i.v. injektion	Dos (mg/kg)	Tillslagstid (min)	Duration (min)
Induktion	2,0 (1,0-4,5)	1	5-15

Underhåll	Halva induktionsdosen, alternativt övergång till infusionsteknik. Se nedan.		
------------------	---	--	--

Dosering inom obstetrik:

Inom obstetrik, vid vaginal förlossning eller kejsarsnitt, rekommenderas en intravenös dos i intervallet 0,2-1,0 mg/kg (se avsnitt 4.6). Det finns inga data om underhållsinfusion av ketamin för födande och därför kan ingen information eller dosrekommendationer ges.

50 mg/ml injektionsvätska

Intramuskulärt: Vid intramuskulär administrering ska man välja Ketalar 50 mg/ml, för att minimera volymen.

i.m. injektion	Dos (mg/kg)	Tillslagstid (min)	Duration (min)
Induktion	10,0 (6,5 - 13,5)	3-5	12-25
Underhåll	Halva induktionsdosen		

Omvandlingstabell: Dos i mg/kg till dos i ml/kg		
		Ketalar 50 mg/ml
mg/kg		ml/kg
1,0		0,02
2,0		0,04
4,5		0,09
6,5		0,13
10,0		0,20
13,5		0,27

Dosering inom obstetrik:

Det finns inga data om intramuskulär injektion för födande och inga dosrekommendationer kan ges. Tillgängliga farmakokinetiska uppgifter redovisas i avsnitt 5.2.

Infusion: Infusionsteknik ger ett jämnare narkosförlopp, den totala ketamindosen blir ofta lägre än vid intermittenta injektioner och uppvaknandet sker snabbare. Vid ventilation med syre/lustgas kan en ketamindos i det lägre intervallet användas.

Infusion	Dos
Induktion	2,0 - 6,0 mg/kg
Underhåll	2,0 - 6,0 mg/kg/timme

(Ovan angivna underhållsdos motsvarar 0,03 - 0,10 ml/kg/min av ketamin-infusionslösning 1 mg/ml.)

Kombinationsanestesi: Ketamin kan med fördel kombineras med benzodiazepinderivat, t.ex. midazolam. Ketamin och midazolam kan blandas i samma infusion (10 ml Ketalar 50 mg/ml + 7,5 ml midazolam 5 mg/ml per 500 ml infusionsvätska).

Induktion (i.v. injektion)	
ketamin	2 mg/kg

midazolam	0,15 mg/kg
Underhåll (kontinuerlig infusion)	
ketamin	1 mg/kg/timme
midazolam	0,075 mg/kg/timme

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion bör övervägas för patienter med cirros eller nedsatt leverfunktion av annat skäl (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket utgör en allvarlig risk. Eklampsi och preeklampsi.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Ketalar ska användas med försiktighet hos patienter med

- hjärtinsufficiens och obehandlad hypertoni.
- förhöjt cerebrospinalt tryck samt skador eller sjukdomar i centrala nervsystemet, eftersom ökat cerebrospinalt tryck har rapporterats under ketaminanestesi.
- vid undersökningar eller operationer i ögat, där en höjning av det intraokulära trycket är olämpligt.
- förhöjt intraokulärt tryck (t.ex. glaukom). En engångsdos av ketamin kan höja det intraokulära trycket markant.
- kronisk eller akut alkoholpåverkan.
- neurotiska drag eller psykiatrisk anamnes (t.ex. schizofreni och akut psykos).
- cirros eller nedsatt leverfunktion av annat skäl. Ketamin metaboliseras i levern och leverclearance krävs för att de kliniska effekterna ska upphöra. I samband med användning av Ketalar har rapporterats onormala resultat på leverfunktionstester, särskilt vid långvarig användning (>3 dagar) eller vid missbruk av läkemedlet. Förlängning av effekten kan inträffa hos patienter med cirros eller nedsatt leverfunktion av annat skäl. Dosreduktion bör beaktas för dessa patienter.
- akut intermitterande porfyri.
- epilepsianfall.
- hypertyreoidism eller patienter som står på substitutionsbehandling med tyreoidpreparat (ökad risk för hypertension och takykardi).
- pulmonell infektion eller övre luftvägsinfektion (ketamin sensibiliserar kräkreflexen och kan potentiellt orsaka laryngospasm).
- intrakraniell lesion, skallskada, skada på ögonglob eller hydrocefalus.

Reaktioner i samband med uppvaknandet

Det har förekommit reaktioner i samband med uppvaknandet hos cirka 12 procent av patienterna. De psykiska manifestationerna varierar i svårighetsgrad från behagliga drömliknande tillstånd och fantasibilder som känns verkliga till hallucinationer, mardrömmar och delirium i samband med uppvaknandet (ofta med dissociativ eller svävande förnimmelse). I vissa fall har det i samband med dessa tillstånd förekommit förvirring, agitation och irrationellt beteende som patienterna efteråt minns som obehagliga upplevelser. Reaktionerna varar vanligtvis högst några timmar. I vissa fall har reaktionerna dock uppstått på nytt inom 24 timmar efter operationen. Användning av ketamin är inte känd att orsaka senare psykiska effekter.

Sådana här reaktioner i samband med uppvaknandet förekommer minst hos ungdomar (upp till 15 år) och äldre (över 65 år) patienter. Det förekommer också mindre reaktioner vid intramuskulär administrering.

Incidensen av dessa psykiska effekter (särskilt drömliknande förnimmelse och delirium vid uppvaknandet) i samband med uppvaknandet kan minskas genom att använda mindre

rekommenderade doser av ketamin tillsammans med intravenös diazepam under induktions-och underhållsanestesi. Incidensen av dessa reaktioner kan också minskas genom att minimera patientens stimulering med tal eller beröring vid uppvaknandet.

Minimering av stimulering gäller inte uppföljningen av de vitala funktionerna. För att få den svåra reaktionen i samband med uppvaknandet att upphöra kan det behövas en liten dos kort- eller ultrakortverkande barbiturat.

Hjärtat och blodcirkulationen

Eftersom ketamin avsevärt ökar myokardiell syrekonsumtion ska det användas med försiktighet hos patienter som har hypovolemi, dehydrering eller hjärtsjukdom, särskilt koronarartärsjukdom (t.ex. kongestiv hjärtinsufficiens, myokardischemi och hjärtinfarkt). Försiktighet krävs också vid användning av ketamin hos patienter som har mild till måttlig hypertension och takyarytmier.

Hjärtfunktionen ska uppföljas kontinuerligt under ingreppet om patientens blodtryck är förhöjt eller patienten lider av hjärtdekomensation.

Blodtrycket börjar stiga inom kort efter injektionen och det maximala trycket uppnås inom några minuter. Blodtrycket återgår till utgångsvärdena vanligtvis inom 15 minuter efter injektion. I kliniska studier har medelvärden av blodtryckshöjningen varit mellan 20 till 25 % över utgångsvärdet. Beroende på patientens allmäntillstånd kan blodtryckshöjningen betraktas som en biverkan eller som en gynnsam effekt av ketamin.

Ketalar har givits som enda medel med god säkerhet då ventrikeln ej varit tömd. Då behovet av kompletterande anestetika eller muskelrelaxantia inte alltid kan förutses, rekommenderas emellertid att patienten fastar 4-6 timmar före operation för att undvika aspiration. Eftersom reflexerna i farynx vanligen bibehålls under Ketalar-anestesi, bör mekanisk stimulering av farynx undvikas, såvida inte adekvata muskelrelaxantia används.

Långtidsanvändning

Fall av cystit, inklusive fall av hemorragisk cystit, akut njurskada, hydronefros och uretära sjukdomar, har rapporterats hos patienter som behandlats med ketamin under lång tid, i synnerhet när ketamin missbrukats. (Dessa biverkningar uppstår vid långtidsbehandling med ketamin som pågått under en tidsperiod mellan 1 månad upp till flera år.)

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

Läkemedelsmissbruk och beroende

Det finns rapporter om att ketamin har använts som en missbruksdrog. Rapporterna pekar på att ketamin orsakar en rad symtom, bland annat flashbacks, hallucinationer, dysfori, ångest, sömnlöshet och förvirring. Biverkningar har också rapporterats: se "Långtidsanvändning".

Ketaminberoende och tolerans kan utvecklas hos individer med drogmissbruk eller beroende i anamnesen. Av denna anledning ska ketamin förskrivas och administreras med försiktighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med *teofyllin* eller *aminofyllin* ska undvikas, då kliniska belägg finns för sänkt kramptröskel vid kombination av dessa. Oförutsägbara krampanfall med extensoraktivitet har rapporterats vid samtidig administrering av dessa medel.

Ketamin kan förlänga den muskelrelaxerande effekten av *suxameton*.

Diazepam förlänger halveringstiden av ketamin och dess farmakodynamiska effekt. Kombinationen kan därför kräva dosanpassning.

Barbiturater, inhalationsanestetika och/eller *opiatagonister* kan, om de används samtidigt med Ketalar, förlänga uppvaknandet.

Ketamin kan förstärka den neuromuskulärt blockerande effekten av *atrakurium* och *tubokurarin* inklusive andningsdepression med apné.

Samtidig användning av *halogenerade anestetika* och ketamin kan förlänga halveringstiden för elimineringen av ketamin och fördröja återhämtningen från anestesi. Samtidig användning av ketamin (speciellt vid höga doser eller om det administrerats snabbt) med halogenerade anestetika kan öka risken för utveckling av bradykardi, hypotension eller minskad hjärtminutvolym.

Samtidig administrering av ketamin och andra *CNS-dämpande medel* (t.ex. etanol, fentiaziner, sederande H₁-blockerare eller muskelrelaxantia) kan förstärka CNS-depression och/eller öka risken för andningsdepression. Vid samtidig administrering av andra anxiolytika, sedativa och hypnotika kan det vara nödvändigt att reducera ketamindosen.

Ketamin har rapporterats antagonisera *tiopentals* hypnotiska effekt.

Patienter som tar *tyreoideahormoner* löper ökad risk att utveckla hypertension och takykardi när de får ketamin.

Vid samtidig administrering av *antihypertensiva medel* och ketamin ökar risken för hypotension.

Sympatomimetika (direkt eller indirekt verkande) och *vasopressin* kan förstärka de sympatomimetiska effekterna av ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin och *vasopressin* har hypertension observerats.

Samtidig användning av *ergometrin* kan leda till blodtrycksstegring.

Läkemedel som hämmar CYP3A4-enzymaktivitet minskar vanligtvis hepatisk clearance, vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratläkemedel, som t.ex. ketamin. Vid samtidig administrering av ketamin med läkemedel som hämmar CYP3A4-enzym kan minskad dosering av ketamin krävas för att få önskat kliniskt resultat.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kontrollerade kliniska studier har utförts under graviditet. Säkerheten vid användning under graviditet har inte fastställts, och därför är användning inte rekommenderad, med undantag för administrering vid kejsarsnitt och vaginal förlossning. Ketamin passerar lätt genom placenta. Några nyfödda barn som har exponerats för ketamin när modern har fått intravenösa doser på $\geq 1,5$ mg/kg under förlossningen har drabbats av andningsdepression vilket har krävt återupplivning av det nyfödda barnet och låg Apgar-poäng.

Påtaglig ökning av blodtryck och muskeltonus i livmodern har observerats hos modern vid intravenösa ketamindoser på mer än 2 mg/kg.

Det finns inga data om intramuskulär injektion och intravenös underhållsinfusion för födande och inga dosrekommendationer kan ges. Tillgängliga farmakokinetiska uppgifter om intramuskulär injektion redovisas i avsnitt 5.2.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Säkerheten av användning av ketamin under amning har inte fastställts och därför rekommenderas inte användning under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter behandling med ketamin kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning. Patienten ska avstå från att framföra motorfordon eller sköta maskiner under minst 24 timmar efter anestesi med ketamin. Efter poliklinisk anestesi ska patienten ledsagas hem och ska avstå från alkohol under det närmaste dygnet.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är mestadels relaterade till dos och injektionshastighet samt är reversibla. CNS-biverkningar är vanligare om Ketalar ges som enda anestetikum.

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Aptitlöshet
Psykiska störningar	Vanliga	Hallucinationer, onormala drömmar, mardrömmar, förvirring, agitation, onormalt beteende
	Mindre vanliga	Ångest
	Sällsynta	Delirium*, desorientering*, flashbacks*, dysfori*, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Nystagmus, ökad muskeltonus, tonisk kloniska rörelser
Ögon	Vanliga	Diplopi
	Ingen känd frekvens	Ökat intraokulärt tryck
Hjärtat	Vanliga	Förhöjt blodtryck, ökad hjärtfrekvens
	Mindre vanliga	Bradykardi, arytmi
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Försnabbad andning
	Mindre vanliga	Andningsdepression, laryngospasm
	Sällsynta	Obstruktiv lungsjukdom*, apné*
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar
	Sällsynta	Hypersalivation*
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Onormala resultat på leverfunktionstester* Läkemedelsinducerad leverskada*, **
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem, mässlingliknande utslag
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Hemorragisk cystit*, ***, cystit*, ***

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Smärta vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället
--	----------------	--

* Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. ** Vid långvarig användning (>3 dagar) eller läkemedelsmissbruk.

*** Långvarig användning (från 1 månad till flera år), särskilt i samband med missbruk av ketamin.

Genast efter injektionen åtföljs tillfällig takykardi, höjning av blodtrycket och hjärtminutvolymen. Dessa reaktioner korrigeras inom 15 minuter efter injektionen. I kliniska studier har medianvärdet av blodtryckshöjningen varit mellan 20 till 25 % över utgångsvärdet. Beroende på patientens allmäntillstånd kan blodtryckshöjningen betraktas som en biverkan eller som en gynnsam effekt av ketamin.

Under uppvaknandet ur anestesi kan patienten uppleva drömmar som känns verkliga, med eller utan psykomotorisk aktivitet, som kan manifesteras av förvirring och irrationellt beteende. Dessa reaktioner minskas genom samtidig administrering med benzodiazepinderivat.

Övergående respiratorisk depression på grund av CNS-påverkan kan ses vid intravenös induktion. Effekten beror på dosstorlek och injektionshastighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kliniska tecken på överdosering är kramper, hjärtarytmier och andningsstillestånd.

Andningsstillestånd ska behandlas med assisterad eller kontrollerad ventilation tills tillfredsställande spontan andning har återkommit.

Kramper ska behandlas med intravenös tillförsel av bensodiazepin, t.ex. midazolam eller diazepam. Om behandling med bensodiazepin inte ger önskat resultat rekommenderas intravenös tillförsel av fenytoin eller tiopental.

Ingen specifik antidot finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för nervsystemet, övriga allmänanestetika

ATC-kod: N01A X03

Ketalar innehåller som verksamt substans ketamin i racemform. Ketamin ger en så kallad dissociativ anestesi genom selektivt avbrott av associationsbanor i hjärnan. I subanestetiska doser har ketamin analgetisk effekt som sannolikt beror på interaktion med biogena amin- och endogena opiatsystem. Ketamin påverkar vanligen inte reflexerna i farynx och larynx. Muskeltonus förblir normal eller ökar.

Kardiovaskulärt och respiratoriskt stimulerande effekter medger att ketamin ges till patienter med hög risk för volemik chock. Ketamins bronkodilaterande effekt möjliggör användning till patienter med astma och vid respiratorbehandling av status astmatics. Påverkan på slemsekretion och magtarmkanalen dämpas genom premedicinering med antikolinergika. Den analgetiska effekten kan utnyttjas som komplement till regional anestesi eller masskadesituationer/katastrofsammanhang. Ketamin är kliniskt kompatibelt med de vanligaste anestetika och muskelrelaxantia under förutsättning att respirationen upprätthålls. En intravenös dos på 2 mg/kg ger kirurgisk anestesi inom en minut efter injektion och den anestetiska effekten kvarstår i 5-15 minuter. Intramuskulär dosering 10 mg/kg ger kirurgisk anestesi inom 3-5 minuter efter injektion med en duration på 12-25 minuter. För att åstadkomma förlängd anestesi eller analgesi kan Ketalar ges i infusion via dropp eller sprutpump för jämn administrering. Intravenös eller intramuskulär injektion kan upprepas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Ketamin absorberas snabbt efter parenteral administrering. Biotillgängligheten vid intramuskulär administrering är cirka 90 %.

Distribution:

Ketaminhydroklorid binds till plasmaproteiner till cirka 50 %. Lipidlösligheten är hög. Ketamin har lätt för att passera placenta och distribueras snabbt till vävnad med hög perfusion (t.ex. hjärta, lungor och hjärna), följt av muskelvävnad och perifer vävnad och därefter fettvävnad.

Då den intravenösa bolusdosen är 2,5 mg/kg varar distributionsfasen för ketamin cirka 45 minuter med en halveringstid på 10-15 minuter, vilket påverkar längden på den anestetiska effekten (cirka 20 minuter). Maximal plasmakoncentration för ketamin är cirka 1,8-2,0 mikrog/ml 5 minuter efter en intravenös bolusinjektion på 2 mg/kg och cirka 1,7-2,2 mikrog/ml 15 minuter efter en intramuskulär injektion på 6 mg/kg hos vuxna och barn.

Ketamins transporthastighet genom placenta från moderns artär till navelvenen var vid födseln 47 % (1,72 vs 0,75 mikrog/ml) hos föderskor som hade fått en intramuskulär dos på 250 mg (cirka 4,2 mg/kg). Dessa föderskors förlossning varade från ketamininjektionen till vaginal förlossning i genomsnitt 12 minuter.

Metabolism:

Ketamin bryts ner i levern till tre anesthesiologiskt inaktiva metaboliter. Halveringstiden i plasma är cirka 80 minuter för vuxna och något kortare för barn.

Ketamin genomgår N-demetylering (via cytokrom P450-systemet) och hydroxylering av cyklohexanonringen med bildning av vattenlösliga konjugat som utsöndras i urinen. CYP3A4-enzymet är det enzym som i huvudsak ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, och enzymerna CYP2B6 och CYP2C9 bidrar i mindre omfattning. Ytterligare oxidation sker också med bildning av cyklohexanonderivat. Den okonjugerade N-demetylerade metaboliten har visat sig vara mindre än en sjättedel så potent som ketamin. Det okonjugerade demetylcyklohexanonderivatet har visat sig vara mindre än en tiondel så potent som ketamin.

Eliminering:

Resultat från studier på människor visade att i genomsnitt 91 % av dosen utsöndrades i urin och 3 % i faeces. Endast en liten del utsöndras oförändrad. Den största delen av dosen utsöndras i urinen under de första 24 timmarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

I en studie om akut toxicitet var LD₅₀-värdet för ketamin 35 mg/kg hos råtta.

Kronisk toxicitet

När ketaminhydroklorid upprepade gånger intravenöst gavs till råttor i 13 veckor, började djurens vikt gå ner på dosnivå 16 mg/kg/dygn. Dessutom observerades för snabbad andning och framåtkrökt hållning vilka följdes av långsammare andning och ataxi.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Benzetoniumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ketalar och barbiturater får inte blandas innan injektionen eftersom de är kemiskt inkompatibla och faller ut vid blandning. De får inte administreras genom samma spruta och nål. Ketalar är blandbart med glukos 50 mg/ml och med natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätskor.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning är hållbar i 5 år.
Hållbarhet efter tillsats till infusionslösning högst 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas, bromobutylpropp och aluminiumförslutning med avrivbar kapsyl (PP).
50 mg/ml injektionsvätska: 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ketalar är blandbart med glukos 50 mg/ml och med natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätskor.

För engångsbruk.

Efter öppnande: Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Oanvänd produkt ska kasseras efter dosering.

Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering när detta är möjligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg/ml injektionsvätska: 9176

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 december 1985
Datum för den senaste förnyelsen: 3 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.01.2021