

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning
Klar, färglös lösning.
pH 3,0–5,0
Osmolalitet = 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

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

Observera:

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

Patienter hos vilka en höjning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk.

Som enda anestesiläkemedel hos patienter med manifesta ischemiska hjärtsjukdomar.

Eklampsi och preeklampsi.

I kombination med xantinderivat och ergometrin.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Esketamin ska användas med försiktighet i följande situationer:

- dekompenenserad hjärtsvikt och obehandlad hypertoni
- instabil angina pectoris
- förhöjt intrakraniellt tryck och skada eller sjukdom i centrala nervsystemet, eftersom en höjning av det cerebrospinala trycket har beskrivits i samband med ketamin som anestesiläkemedel
- i samband med ögonundersökning eller ögonkirurgi då det intraokulära trycket inte bör höjas
- patienter med kronisk eller akut alkoholpåverkan
- patienter som har eller har haft allvarliga psykiska störningar
- otillräckligt behandlad hypertyreos
- situationer som kräver en avslappnad livmodermuskel (t.ex. vid hotande livmoderuptur eller navelsträngsframfall)

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

Vid höga doser eller snabb intravenös injektion kan andningsdepression uppkomma.

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

Ökad salivutsöndring ska behandlas förebyggande med atropin.

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

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

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

Långtidsanvändning

Fall av cystit, inklusive hemorragisk cystit, akut njurskada, hydronefros och uretära sjukdomar har rapporterats vid långtidsanvändning (en månad till flera år) av racemiskt ketamin, i synnerhet när ketamin missbrukats. Liknande effekter kan också förekomma efter missbruk av esketamin. Levtoxicitet har också rapporterats hos patienter vid långvarig användning (> 3 dagar).

Missbruk och beroende

Missbruk av racemiskt ketamin har rapporterats. Enligt rapporterna orsakar racemiskt ketamin en rad symptom, bland andra flashbacks, hallucinationer, dysfori, oro, sömnlöshet och desorientering. Biverkningar har också rapporterats: se "Långtidsanvändning". Liknande effekter till följd av esketaminanvändning kan därför inte uteslutas.

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

Ta i beaktande att detta läkemedel innehåller natrium:

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering som är kontraindicerad:

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

Läkemedlet ska inte användas tillsammans med ergometrin.

Samtidig administrering där försiktighet ska iakttas:

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

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

Barbiturater och opiater som ges samtidigt med esketamin kan förlänga uppvakningsskedet efter narkosen.

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om esketamins effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar beror normalt på dosen och injektionshastigheten och är oftast spontant reversibla. Biverkningar som påverkar centrala och perifera nervsystemet förekommer oftare om esketamin ges som enda anestesiläkemedel.

Termerna för biverkningar har klassificerats utifrån frekvens enligt följande:

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

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaxi.
Psykiska störningar	
Vanliga	Uppvakningsreaktioner ¹ . Dessa är till exempel drömmar som känns verkliga, inklusive mardrömmar, yrsel och motorisk rastlöshet ² .
Ingen känd frekvens	Hallucinationer, dysfori, oro och desorientering.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Toniska och kloniska rörelser som kan likna kramper (till följd av ökad muskeltonus), och nystagmus.
Ögon	
Vanliga	Dimsyn.
Mindre vanliga	Diplopi, förhöjt intraokulärt tryck.
Hjärtat	
Vanliga	Tillfällig takykardi, förhöjt blodtryck och ökad puls (med cirka 20 % av utgångsnivån är vanligt).
Sällsynta	Arytmier, bradykardi.
Blodkärl	
Sällsynta	Hypotoni (framför allt i samband med cirkulatorisk chock).
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

Vanliga	Ökat vasculärt motstånd i lungkretsloppet och ökad slemutsöndring. Ökad syreförbrukning, laryngospasm och tillfällig andningsdepression. (Risken för andningsdepression beror normalt på dosen och injektionshastigheten.)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående och kräkningar, ökad salivutsöndring.
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	Avvikande leverfunktionsvärden Läkemedelsinducerad leverskada ³
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Morbilliforma hudutslag och exantem.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Smärta och rodnad vid injektionsstället.

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

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

³ Långvarig användning (> 3 dagar) eller missbruk.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kliniska symtom på överdosering är kramper, hjärtarytmier och andningsstillestånd.

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

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

Det finns för närvarande inga kända antidoter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga allmänna anestesiläkemedel, ATC-kod: N01A X14

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns inga eller endast små skillnader i de farmakokinetiska egenskaperna hos esketamin och racemiskt (\pm)-ketamin. Man kan dock dra paralleller till farmakokinetiken hos racemiskt ketamin (kallas ketamin nedan). Farmakokinetiken för ketamin är linjär.

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

Ketamin metaboliseras i levern genom demetylering (via cytokrom P450-systemet) till den betydligt mindre potenta huvudsakliga metaboliten norketamin och andra inaktiva metaboliter. Enzymet CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för N-demetylering av ketamin till norketamin i humana levermikrosomer, med mindre bidrag från CYP2B6 och CYP2C9. Metabolismen är snabb och nästan fullständig; metabolisk clearance är 1 200 till 1 500 ml/min.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Esketamin är kemiskt inkompatibelt med barbiturater, diazepam och doxapram på grund av att fällningar bildas. De ska inte administreras med samma spruta och nål.

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

25 mg/ml ampulls stabilitet efter utspädning:

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten har visats under 48 timmar vid 25 °C för läkemedel som späds med dextros 5 % (glukos 50 mg/ml) eller normal saltlösning (natriumklorid 9 mg/ml) till en styrka på 10 mg/ml.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller: glas typ I (Ph. Eur.)

Förpackningsstorlekar

5 mg/ml: 10 x 5 ml; 10 x (10 x 5 ml) ampuller med grön ring
25 mg/ml: 10 x 2 ml; 10 x (10 x 2 ml) ampuller med röd ring
25 mg/ml: 1 x 10 ml; 5 x 10 ml; 5 x (5 x 10 ml) ampuller med gul ring

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Esketamin kan blandas med 50 mg/ml glukos och 9 mg/ml natriumklorid.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.3.2021