

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

- Ketanest® S 5 mg/ml** (5 ml), Injektionslösung, Ampullen
- Ketanest® S 5 mg/ml** (20 ml), Injektionslösung, Injektionsflaschen
- Ketanest® S 25 mg/ml** (2 ml), Injektionslösung, Ampullen
- Ketanest® S 25 mg/ml** (10 ml), Injektionslösung, Ampullen
- Ketanest® S 25 mg/ml**, Injektionslösung, Injektionsflaschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Esketaminhydrochlorid

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml)

1 ml Injektionslösung enthält 5,77 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 5 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung entspricht 25 mg Esketamin.

Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsflaschen

1 ml Injektionslösung enthält 5,77 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 5 mg Esketamin.

1 Injektionsflasche mit 20 ml Injektionslösung entspricht 100 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml)

1 ml Injektionslösung enthält 28,83 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung entspricht 50 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)

1 ml Injektionslösung enthält 28,83 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung entspricht 250 mg Esketamin.

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen

1 ml Injektionslösung enthält 28,83 mg Esketaminhydrochlorid, entsprechend 25 mg Esketamin.

1 Injektionsflasche mit 10 ml Injektionslösung entspricht 250 mg Esketamin.

1 Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung entspricht 1.250 mg Esketamin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) ggf. in Kombination mit Schlafmitteln (Hypnotika)
- Zur Ergänzung bei Regionalanästhesien (örtliche Betäubung)
- Zur Anästhesie und Schmerzbekämpfung (Analgesie) in der Notfallmedizin
- Zur Intubation im Status asthmaticus in Kombination mit einem Muskelrelaxans, wenn andere spezifische Maßnahmen nicht erfolgreich waren

- Zur Schmerzbekämpfung bei künstlicher Beatmung (Intubation)

Hinweis

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird Ketanest S¹ meist nur allein verwendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Schlafmitteln empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG i. v. bzw. 2 bis 4 mg/kg KG i. m. verabreicht, zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ zur Injektion kann der Wirkstoff als Dauerinfusion in einer Dosierung von 0,5 bis 3 mg Esketamin/kg KG pro Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzung (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden nach Bedarf 0,125 bis 0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion gegeben.

Für die Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,25 mg Esketamin/kg KG als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2 bis 0,5 (bis 1,5) mg Esketamin/kg KG und Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepingabe verabfolgt.

Zur Analgesie in der Notfallmedizin werden 0,25 bis 0,5 mg Esketamin/kg KG intramuskulär bzw. 0,125 bis 0,25 mg/kg KG langsam intravenös appliziert.

Zur Intubation im Status asthmaticus werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg KG intravenös, bei Bedarf bis 2,5 mg/kg KG injiziert.

Bei Anwendung als Dauerinfusion zur Analgesie bei künstlicher Beatmung sollte die Dauer der Anwendung 4 bis 6 Wochen nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Ketanest S wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert. Nach Bedarf kann Ketanest S nachinjiziert oder als Infusion verabreicht werden.

Zur Infusion kann entweder die unverdünnte Injektionslösung verwendet werden oder diese kann zuvor verdünnt werden. Als Trägerinfusionslösungen eignen sich isotonische Kochsalzlösung oder Glucose-5%-Infusionslösung. Zur Analgosedierung werden z. B. 20 ml Ketanest S 25 mg/ml (500 mg Esketamin) mit 30 ml physiologischer Kochsalzlösung oder mit 30 ml Glucose-5%-Infusionslösung verdünnt, sodass der Perfusor vollständig gefüllt ist. Alternativ kann der Perfusor auch mit 50 ml der unverdünnten Injektionslösung Ketanest S 25 mg/ml (1.250 mg Esketamin) gefüllt wer-

den. Die zu applizierende Esketamin-Menge wird über die Perfusor-Druckgeschwindigkeit gesteuert.

Ketanest S sollte als Narkotikum nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Die Anwendung von Ketanest S als Anästhetikum sollte nach 4- bis 6-stündigem Fasten erfolgen.

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusionsbehandlung liegen nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Ketanest S darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten, für die ein erhöhter Blutdruck oder ein gesteigerter Hirndruck ein ernsthaftes Risiko darstellt
- bei schlecht eingestelltem oder nicht behandeltem Bluthochdruck (arterielle Hypertonie – systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe)
- bei Eklampsie und Präeklampsie
- bei nicht oder ungenügend behandelter Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- in Situationen, die eine muskelentspannte Gebärmutter (Uterus) erfordern, z. B. drohendem Gebärmutterriss (Uterusruptur), Nabelschnurvorfall
- wenn es als einziges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen angewendet wird

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketanest S darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
- bei Herzinsuffizienz
- bei gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und bei Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS, da die Erhöhung des zerebrospinalen Drucks im Zusammenhang mit der Ketamin-Anästhesie beschrieben worden ist
- bei Patienten mit schweren psychischen Störungen, auch in der Anamnese
- bei erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf
- bei Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege
- bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss

Ketanest S wird in der Leber verstoffwechselt, und für ein Abklingen der klinischen Wirkungen ist hepatische Clearance erforderlich. Es liegen Berichte über anomale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Ketanest S vor, insbesondere bei längerer Anwendung (> 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch. Eine verlängerte Wirkungsdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollten Dosisreduktionen in Erwägung gezogen werden.

¹ Alle für Ketanest S gemachten Angaben gelten für Ketanest S 5 mg/ml und Ketanest S 25 mg/ml (Ampullen und Injektionsflaschen).

Im Falle einer hohen Dosis und schnellen intravenösen Injektion kann Atemdepression auftreten.

Da eine Aspiration nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Erhöhter Speichelfluss sollte prophylaktisch mit Atropin behandelt werden.

Bei ambulanten Operationen muss bis zur Entlassung eine angemessene kontinuierliche Überwachung des Patienten gewährleistet sein.

Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion während des Eingriffs ist bei Patienten mit Hypertonie oder kardialer Dekompensation erforderlich.

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralem Schmerzen ist Muskelrelaxation und zusätzliche Analgesie (entsprechende Beatmung und Lachgas/ Sauerstoff) angezeigt.

Bei Alkoholintoxikation ist für die Anwendung von Ketanest S Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina-pectoris-Anfällen in der Anamnese ist für die Anwendung von Ketanest S Vorsicht geboten.

Beim Einsatz von Ketanest S beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauf-füllung, O₂-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung von Ketanest S besondere Vorsicht geboten.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei **Kindern** mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmlitzenkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein.

Nach einer ambulant durchgeführten Anästhesie sollte der Patient den Weg nach Hause nur in Begleitung antreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol konsumieren.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydro-nephrose und Harnleiterstörungen berichtet, insbesondere bei Ketaminmissbrauch. (Diese unerwünschten Reaktionen entwickelten sich bei Patienten bei einer Langzeitbehandlung mit Ketamin nach einem Zeitraum von 1 Monat bis mehrere Jahre). Bei einem Arzneimittelmisbrauch mit Esketamin können ähnliche Wirkungen auch auftreten.

Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten einer Hepatotoxizität berichtet.

Arzneittelmisbrauch und Abhängigkeit
Es liegen Berichte über Arzneimittelmisbrauch mit Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u. a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Es wurde über unerwünschte Wirkungen berichtet: siehe „Langzeitanwendung“. Auch bei einem Arzneimittelmisbrauch mit Esketamin können ähnliche Wirkungen auftreten. Personen mit Arzneimittelmisbrauch oder -abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Esketamin entwickeln. Besondere Vorsicht ist daher sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung von Ketanest S geboten.

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml), Ampullen:
Dieses Arzneimittel enthält 0,138 mmol (3,2 mg) Natrium pro ml. Es enthält somit weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml), Ampullen:
Dieses Arzneimittel enthält 0,051 mmol (1,2 mg) Natrium pro ml. Es enthält somit weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Ampullen:
Dieses Arzneimittel enthält 0,051 mmol (1,2 mg) Natrium pro ml. Es enthält somit weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsflaschen:

Dieses Arzneimittel enthält 0,138 mmol (3,2 mg) Natrium pro ml. Es enthält somit 64 mg Natrium pro Injektionsflasche, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
Dieses Arzneimittel enthält 0,051 mmol (1,2 mg) Natrium pro ml.

Die Injektionsflasche mit 10 ml Injektionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“. Die Injektionsflasche mit 50 ml Injektionslösung enthält 60 mg Natrium, entsprechend 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Das Risiko, dass während des Erwachens aus der Anästhesie psychische Reaktionen auftreten, kann in hohem Maße durch die Komedikation von Benzodiazepinen verringert werden (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung kontraindiziert:
In Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin oder Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Diese kombinierte Verabreichung sollte vermieden werden.

Ketanest S sollte nicht in Kombination mit Ergometrin gegeben werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vorsicht:
Schilddrüsenhormone, direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika und Vasopressin können im Zusammenhang mit der Gabe von Ketanest S zum Auftreten einer Blutdrucksteigerung (arterielle Hypertonie) und einer Herzfrequenzbeschleunigung (Tachykardie) führen. Dies sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ketanest S bedacht werden.

In Kombination mit Schlafmitteln, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Ketanest S zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungs-dauer von Esketamin.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Ketanest S die Aufwachphase verlängern.

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Halothan, Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Ketanest S verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen ausreichend sein können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketanest S und Halothan kann sich das Risiko erhöhen, durch die zusätzliche Gabe von Epinephrin Herzrhythmusstörungen auszulösen.

Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien (depolarisierende oder nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, z. B. Succinylcholin, Pancuronium) kann verlängert sein.

Von Diazepam ist bekannt, dass es die Halbwertszeit von racemischem Ketamin erhöht und dessen pharmakodynamische Wirkung verlängert. Daher kann auch bei Esketamin eine Dosisanpassung notwendig werden.

Nach der Gabe von Adrenalin kann sich das Risiko von kardialen Arrhythmien durch die Komedikation mit Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Esketamin und Vasopressin wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet.

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, vermindern im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine verringerte Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, erhöhen im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu verringerten Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine erhöhte Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um das erwünschte klinische Ergebnis zu erreichen.



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bezüglich kognitiver Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ketanest S darf nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt.

Esketamin passiert die Plazenta und kann bei Neugeborenen Atemdepression verursachen, falls es während der Geburt angewendet wird.

Stillzeit

Esketamin geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Ketanest S kann das Reaktionsvermögen vermindern. Dies sollte in Verbindung mit Situationen bedacht werden, die besonderer Wachsamkeit bedürfen, wie z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr. Nach einer Narkose mit Ketanest S darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder ohne sicheren Halt arbeiten.

Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion und spontan reversibel.

Psychiatrische und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen sind häufiger, wenn Ketanest S als einziges Anästhetikum verabreicht wird.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Bei Gabe von hohen Dosen und schneller i. v.-Injektion ist mit einem Atemstillstand zu rechnen, der durch assistierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer suffizienten Spontanatmung überbrückt werden muss.

Die Gabe von Hypnotika, speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, schwächt die Nebenwirkungen von Ketanest S ab.

Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Selten</i>	anaphylaktische Reaktion
<i>Sehr selten</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen). Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Aufwachreaktionen ¹ , z. B. lebhafte Träume, inklusive Alpträume, Schwindel und motorische Unruhe ²
<i>Nicht bekannt</i>	Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Gelegentlich</i>	tonisch-klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus
Augenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	verschommenes Sehen
<i>Gelegentlich</i>	Doppeltsehen, Zunahme des intraokularen Drucks
Herzkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20 % über den Ausgangswert ist häufig)
<i>Häufig</i>	temporäre Tachykardie
<i>Selten</i>	Arrhythmie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
<i>Selten</i>	Hypotonie (insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und zu einer erhöhten Mukussekretion; erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression (das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig</i>	Übelkeit und Erbrechen, erhöhte Salivation
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Nicht bekannt</i>	anomaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingter Leberschaden*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Gelegentlich</i>	morbilliforme Hautrötung, Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Gelegentlich</i>	Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
<i>Häufig</i>	Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist insbesondere bei Kindern mit Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) zu rechnen. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum kann daher eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung erforderlich sein. Unter nicht adäquater Beatmung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus.

¹ Wenn Ketanest S als einziges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30 % der Patienten während des Erwachens zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.

² Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die Verabreichung eines Benzodiazepins verringert werden.

* Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmisbrauch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Oberhalb der 25-fachen üblichen anästhetischen Dosis ist mit vital bedrohlichen Symptomen zu rechnen.

Als klinische Symptome einer Überdosierung sind zu erwarten: Krämpfe, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand.

Ein Atemstillstand ist durch assistierte oder kontrollierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer ausreichenden Spontanatmung zu überbrücken.

Krämpfe sind durch die intravenöse Gabe von Diazepam zu behandeln. Wenn eine Behandlung mit Diazepam nicht zum Therapieerfolg führt, wird die Gabe von Phenytoin oder Phenobarbital empfohlen.

Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Narkosedurchführung, Anästhetikum mit analgetischer Wirkung, ATC-Code: N01AX14

Esketamin ist ein chirales Cyclohexanon-Derivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie.

Seit Ende der 1970er-Jahre ist bekannt, dass die Ketamin-Racemat-Komponenten Esketamin und (R)-Ketamin sind. Der analgetische Effekt von Esketamin ist hauptsächlich auf die Blockade der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren zurückzuführen. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem R- und S-Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1:4. Die Potenz von Esketamin ist etwa doppelt so hoch wie racemisches (R)(S)-Ketamin in gleicher Dosis. Am Rückenmark und an peripheren Nerven wirkt Esketamin deutlich lokalanästhetisch.

Im EEG lassen sich unter Esketamin-Anästhesie die Zeichen einer Dämpfung der bioelektrischen Großhirnrindenaktivität beobachten, vor allem in den frontalen Arealen, und eine Aktivierung subkortikaler Strukturen nachweisen. Der Muskeltonus ist erhalten oder gesteigert, sodass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer sympathikotonen Wirkung führt Esketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitig gesteigerter Koronardurchblutung zunimmt. Am Herzen selbst zeigt Esketamin eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich aufgrund gegensätzlicher Einflüsse kaum.

Nach Gabe von Esketamin wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase. An der Bronchialmuskulatur übt Esketamin einen relaxierenden Effekt aus.

Stoffwechsel, Endokrinium, Nieren- und Darmfunktion sowie das Gerinnungssystem werden durch Esketamin nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zu den pharmakodynamischen Differenzen sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der Enantiomere des Ketamins sehr ähnlich, d.h. es bestehen auch keine oder nur unwesentliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Esketamin und racemischem (±)-Ketamin. Somit kann man auf die pharmakokinetischen Erfahrungen mit dem (±)-Ketamin (im Folgenden „Ketamin“ genannt) zurückgreifen. Die Pharmakokinetik von Ketamin ist linear.

Ketamin verteilt sich nach intravenöser Bolusgabe schnell in stark durchblutete Gewebe (z.B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskeln und periphere Gewebe und anschließend Fettgewebe; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1 Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5-fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Ketamin passiert die Plazentaschranke. Es wird nach intramuskulärer Gabe in den M. deltoideus rasch (Resorptionshalbwertszeit: 2 bis 17 Minuten) resorbiert. Nach einer intravenösen Bolusgabe von 2,5 mg/kg an Menschen dauert die Verteilungsphase von Ketamin rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, welche mit der Dauer des anästhetischen Effekts (rund 20 Minuten) verbunden ist. Nach einer intravenösen Bolusgabe von 1 mg/kg Esketamin liegen die Plasmakonzentrationen bei rund 2,6 µg/ml nach 1 Minute und 0,9 µg/ml nach 5 Minuten. Nach einer intramuskulären Dosis von 0,5 mg/kg Esketamin liegt die Plasma-Esketamin-Peak-Konzentration bei rund 0,14 µg/ml nach 25 Minuten.

Ketamin ist nach i.m.-Applikation zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaprotein gebunden.

Der Metabolismus erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Die metabolische Clearance ist demzufolge hoch und beträgt 1.200 bis 1.500 ml/min. Dabei entstehen u.a. durch N-Demethylierung (±)-Norketamin (über das Cytochrom-P-450-System) und ein durch Dehydratisierung entstehendes (±)-Cyclohexanon-Derivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketamin haben. In humanen Lebermikrosomen ist das Enzym CYP3A4 das hauptsächlich verantwortliche Enzym für die N-Demethylierung von Ketamin zu Norketamin, mit geringen Beiträgen der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketamin liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrig dosierter i.v.-Gabe), für (±)-Norketamin wurden 240 Minuten gemessen.

Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert. Nach Gabe von ³H-Ketamin fand man im 120-h-Urin 91 bis 97 % der Gesamtradioaktivität im Urin und nur 3 % in den Faeces wieder. Im 72-h-Urin werden nur 2,3 % bzw. 1,6 % der Dosis als freies Ketamin bzw. als freies (±)-Norketamin und 16 % der Dosis als Dehydronorketamin ausgeschieden.

Im Rahmen einer klinisch-therapeutischen Studie (7 bis 8 Patienten pro Gruppe) wurden die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I

(Norketamin) und II (Cyclohexanon-Derivat) nach i.v.-Gabe von 2 mg/kg Ketamin-Racemat, 1 mg/kg Esketamin bzw. 3 mg/kg (R)-Ketamin verfolgt. In allen Fällen verliefen die Plasmaspiegelkurven der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I und II weitgehend parallel, d.h. ohne erkennbare pharmakokinetische Unterschiede. Ebenso waren die Ausscheidungsprofile in allen drei Gruppen vergleichbar.

In zwei weiteren neueren Studien konnte die Ähnlichkeit des pharmakokinetischen Profils von Esketamin mit dem von Ketamin-Racemat und (R)-Ketamin bestätigt werden.

Esketamin wies lediglich die Tendenz zu einer schnelleren Elimination mit einer größeren totalen Clearance als (R)-Ketamin und Ketamin-Racemat auf, was eine verbesserte Steuerbarkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute und chronische Toxizität

Symptome der Toxizität waren in Studien mit einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung durch die übersteigerten pharmakodynamischen Wirkungen von Esketamin bedingt.

Untersuchungen an Tieren (einschließlich Primaten) in Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führen, zeigten, dass die Anwendung von Anästhetika während der schnellen Wachstumsphase des Gehirns oder der Synaptogenese einen Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der im Zusammenhang mit dauerhaften kognitiven Defiziten steht. Die klinische Relevanz dieser nichtklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial. Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

c) Reproduktionstoxizität

In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte sich in einer Peri-/Postnatalstudie an Ratten in allen Dosisgruppen eine erhöhte postnatale Mortalität bis Tag 4 post partum, die wahrscheinlich auf eine mangelnde Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist.

Sonstige Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinflusst. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf die Elterntiere der F₁-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml), Ampullen
Ketanest S 25 mg/ml (2 ml), Ampullen
Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Ampullen
 Natriumchlorid, Salzsäure 0,36 %, Wasser für Injektionszwecke

Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsflaschen

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen
 Benzethoniumchlorid, Natriumchlorid, Salzsäure 0,36 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ketanest S darf nicht mit Barbituraten, Diazepam, 4-Hydroxybuttersäure (Natriumsalz), Theophyllin, Furosemid-Natrium oder Natriumhydrogencarbonat gemischt werden, da sie chemisch unverträglich sind und es zur Ausfällung kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (allgemeine Angabe)

Das konkrete Verfalldatum der Packung ist auf der Faltschachtel und den Ampullen bzw. Injektionsflaschen aufgedruckt. Verwenden Sie diese Packung nicht mehr nach diesem Datum!

Hinweise

Ampullen [Ketanest S 5 mg/ml (5 ml), Ketanest S 25 mg/ml (2 ml), Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)]

Der Inhalt ist für eine einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

Injektionsflaschen [Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Ketanest S 25 mg/ml, (10 ml; 50 ml)]

Nach Anbruch ist die Injektionslösung bei einer Lagerung bei 2 °C bis 8 °C (im Kühlschrank) bis zu 7 Tagen verwendbar.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

Ampullen und Injektionsflaschen

Bei Verdünnung der Injektionslösung vor Anwendung als i. v.-Infusion:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität von mittels isotonomischer Kochsalzlösung oder Glucose-5-%-Infusionslösung hergestellten, gebrauchsfertigen Infusionslösungen wurde über 24 Stunden unter Lagerung bei 25 °C bewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Bei nicht unmittelbarem Gebrauch liegen Lagerzeit und Lagerbedingung in der Verantwortung des Benutzers und sollten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte, einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Injektionsflaschen

Wegen Bruchgefahr der Ampullen und Injektionsflaschen ist eine Lagerung unterhalb 0 °C zu vermeiden.

Ampullen

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml)

10 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung

Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsflaschen

5 Injektionsflaschen mit je 20 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsflaschen mit je 20 ml Injektionslösung

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml)

10 Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen mit je 2 ml Injektionslösung

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml)

Klinikpackung mit 25 (25 × 1) Ampullen mit je 10 ml Injektionslösung

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen, (10 ml; 50 ml)

5 Injektionsflaschen mit je 10 ml Injektionslösung

5 Injektionsflaschen mit je 50 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsflaschen mit je 10 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 25 (5 × 5) Injektionsflaschen mit je 50 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind immer, wenn es die Lösung und das Behältnis ermöglichen, vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 0800 8535555

Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ketanest S 5 mg/ml (5 ml), Ampullen:
37086.00.00

Ketanest S 5 mg/ml (20 ml), Injektionsflaschen:
39944.00.00

Ketanest S 25 mg/ml (2 ml), Ampullen:
37087.00.00

Ketanest S 25 mg/ml (10 ml), Ampullen:
39946.00.00

Ketanest S 25 mg/ml, Injektionsflaschen:
39945.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

01. August 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juli 2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Hinweis

Ketanest S ist latexfrei.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt