

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketex 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Esketex 25 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esketex 5 mg/ml

1 ml Lösung enthält 5 mg Esketamin (als 5,77 mg Esketaminhydrochlorid).

Jede 5 ml Ampulle enthält 25 mg Esketamin (als 28,85 mg Esketaminhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 5 ml Ampulle enthält 15,75 mg Natrium.

Esketex 25 mg/ml

1 ml Lösung enthält 25 mg Esketamin (als 28,85 mg Esketaminhydrochlorid).

Jede 2 ml Ampulle enthält 50 mg Esketamin (als 57,7 mg Esketaminhydrochlorid).

Jede 10 ml Ampulle enthält 250 mg Esketamin (als 288,5 mg Esketaminhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 2 ml Ampulle enthält 2,36 mg Natrium.

Jede 10 ml Ampulle enthält 11,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 - 5,0.

Die Osmolalität beträgt 270 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, als einziges Anästhetikum oder in Kombination mit einem anderen Anästhetikum.
- Ergänzung einer Regionalanästhesie.
- Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin.
- Behandlung des Status asthmaticus, wenn andere spezifische Maßnahmen nicht erfolgreich waren.
- Analgesie bei künstlicher Beatmung (Intubation).

Esketex wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketamin darf als Anästhetikum nur durch einen Anästhesisten oder Notfallmediziner angewendet werden.

Dosierung

Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg intravenös oder 2 bis 4 mg/kg intramuskulär verabreicht.

Zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie wird bei Bedarf die halbe Initialdosis nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ kann Esketamin als Dauerinfusion in einer Dosis von 0,5 bis 3 mg/kg pro Stunde verabreicht werden.

Bei Mehrfachverletzungen (Polytrauma) und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Zur analgetischen Ergänzung (Supplementierung) einer Regionalanästhesie werden 0,125 bis 0,25 mg Esketamin/kg pro Stunde als intravenöse Infusion verabreicht.

Zur Analgesie in der Notfallmedizin werden 0,25 bis 0,5 mg Esketamin/kg intramuskulär oder 0,125 bis 0,25 mg/kg als langsame intravenöse Injektion verabreicht.

Im Status asthmaticus werden 0,5-1 mg (bei Bedarf bis zu 2,5 mg/kg) Esketamin/kg intravenös injiziert.

Für eine Analgesie bei künstlicher Beatmung (intubierte Intensivpatienten) werden im Allgemeinen 0,25 mg Esketamin/kg als Bolus mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2 bis 0,5 (bis 1,5) mg Esketamin/kg pro Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe verabreicht.

Die Dauer der Anwendung sollte 4 bis 6 Wochen nicht überschreiten.

Wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann das Ansprechen auf Esketamin unterschiedlich sein, und zwar abhängig von Dosis, Art der Anwendung, Alter des Patienten und gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, sodass keine absolut feststehende Dosisempfehlung gegeben werden kann. Die Dosis sollte anhand der Erfordernisse des jeweiligen Patienten titriert werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen der Leberfunktionsstörung sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung von Esketamin in den verschiedenen Altersgruppen pädiatrischer Patienten ist nicht ausreichend untersucht. Auf Grundlage der eingeschränkten vorliegenden Informationen ist nicht zu erwarten, dass die Dosierung bei pädiatrischen Patienten wesentlich von der bei Erwachsenen abweicht.

Hinweis:

In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird Esketamin meist allein angewendet; bei anderen Anwendungsgebieten wird eine Kombination mit Hypnotika empfohlen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Esketamin wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert.

Zur intravenösen Infusion nach Verdünnung.

Die Anwendung von Esketamin als Narkosemittel sollte frühestens 4 – 6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Esketamin 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 (systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe) oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein ernsthaftes Risiko darstellt
- als alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen
- bei durch Schwangerschaft verursachtem Bluthochdruck mit Eiweißausscheidung über den Urin (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie)
- bei Patienten mit unbehandelter oder unzureichend behandelter Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- in Situationen, die ein entspanntes Muskelgewebe der Gebärmutter erfordern, z. B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall
- in Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin, Theophyllin), siehe Abschnitt 4.5
- in Kombination mit Ergometrin, siehe Abschnitt 4.5.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Esketamin darf als Anästhetikum nur durch einen Anästhesisten oder Notfallmediziner angewendet werden.

Esketamin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Herzinsuffizienz und unbehandelter Hypertonie
- bei instabiler Angina pectoris
- bei erhöhtem intrakraniell Druck und Schädigungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems, da ein Anstieg des zerebrospinalen Drucks unter der Anwendung von Esketamin beobachtet wurde
- bei erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) und perforierenden Augenverletzungen sowie in Verbindung mit Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf
- bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss
- bei Patienten, die an schweren psychiatrischen Störungen leiden/litten.

Esketamin wird über die Leber metabolisiert, und hepatische Clearance ist für die Beendigung der klinischen Wirkungen notwendig. Es wurde über anormale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin berichtet, insbesondere bei längerer Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder anderen Formen von eingeschränkter Leberfunktion kann eine Verlängerung der Wirkdauer auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Bei Gaben von hohen Dosen und schneller i.v. Injektion kann es zum Auftreten einer Atemdepression kommen.

Trotz weitgehend erhaltener Schutzreflexe kann ein Eindringen von flüssigen oder festen Stoffen in die Atemwege (Aspiration) nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Deshalb und wegen einer möglichen Atemdepression bei hohen Dosen oder bei rascher intravenöser Injektion muss die Möglichkeit zur Intubation und Beatmung des Patienten gegeben sein.

Die gesteigerte Speichelsekretion unter Esketamin sollte vorbeugend mit Atropin behandelt werden.

Bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege können, insbesondere bei Kindern, Reflexsteigerung (Hyperreflexie) und Stimmritzenkrampf (Laryngospasmus) auftreten. Bei Eingriffen an Pharynx, Larynx und Bronchialbaum können daher eine Muskelrelaxation und kontrollierte Beatmung erforderlich sein.

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszerale Schmerzen sind Muskelrelaxation, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und Gabe von Distickstoffmonoxid/Sauerstoff angezeigt.

Nach ambulanter Anästhesie sollte der Patient nach Hause begleitet werden und während der nächsten 24 Stunden auf den Konsum von Alkohol verzichten.

Das Risiko psychischer Reaktionen, die während des Erwachens aus der Anästhesie auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8), kann durch die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen in hohem Maße verringert werden.

Bei der Anwendung von Esketamin bei Schockpatienten sind die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O₂-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei der Anwendung von Esketamin, wie bei jedem anderen Anästhetikum, besondere Vorsicht geboten.

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die racemisches Ketamin über einen längeren Zeitraum (ein Monat bis mehrere Jahre) erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleitererkrankungen berichtet, insbesondere bei Missbrauch von Ketamin.

Vergleichbare Wirkungen können auch in Folge eines Missbrauchs von Esketamin auftreten. Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin vor. Diese Berichte deuten darauf hin, dass racemisches Ketamin eine Vielzahl von Symptomen hervorruft, u.a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände (Flashbacks), Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Schlaflosigkeit und Desorientiertheit. Es wurden auch Nebenwirkungen berichtet: siehe „Langzeitanwendung“. Vergleichbare Wirkungen können daher auch in Folge einer Behandlung mit Esketamin nicht ausgeschlossen werden.

Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Esketamin entwickeln. Esketamin sollte daher mit Vorsicht verordnet und angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter einem Alter von 3 Monaten muss Esketamin mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

In Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Anwendung muss daher vermieden werden.

Esketamin darf nicht in Kombination mit Ergometrin angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht:

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika kann im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin zu einer arteriellen Hypertonie und einer Tachykardie führen. Dies ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Esketamin zu berücksichtigen.

In Kombination mit Sedativa, z. B. insbesondere Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkdauer von Esketamin.

Barbiturate und Opiate können in Kombination mit Esketamin die Aufwachphase verlängern (siehe Abschnitt 6.2).

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

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

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

Das Risiko bezüglich kardialer Arrhythmien nach der Anwendung von Adrenalin kann sich durch die gleichzeitige Anwendung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.

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

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, bewirken im Allgemeinen eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie Esketamin, führt.

Gleichzeitige Anwendung von Esketamin und Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine Reduzierung der Esketamin-Dosierung erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, bewirken im Allgemeinen einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie Esketamin, führt.

Gleichzeitige Anwendung von Esketamin und Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 induzieren, kann eine Erhöhung der Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Esketamin in der Schwangerschaft und Stillzeit. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bezüglich kognitiver Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Esketamin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter den möglichen Schaden für das Kind überwiegt.

Esketamin passiert die Plazentaschranke und kann zu einer Atemdepression beim Neugeborenen führen, wenn es während des Geburtsvorganges angewendet wird.

Stillzeit

Esketamin wird in die Muttermilch ausgeschieden, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich. Trotzdem sollte Esketamin in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Esketamin kann das Reaktionsvermögen herabsetzen, was in Verbindung mit Situationen bedacht werden muss, die besondere Wachsamkeit erfordern, wie z. B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr.

Nach einer Narkose mit Esketamin darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, eine Maschine bedienen oder in gefährlichen Situationen arbeiten. Nach ambulanter Anästhesie sollte der Patient nach Hause begleitet werden und auf den Konsum von Alkohol während der nächsten 24 Stunden verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion und spontan reversibel. Das Auftreten von psychiatrischen und das zentrale Nervensystem betreffenden Nebenwirkungen ist häufiger, wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum angewendet wird.

Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Sehr selten	($< 1/10\,000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Aufwachreaktionen ¹ , wie z. B. lebhafte Träume, einschließlich Alpträume, Schwindel und motorische Unruhe ²
Nicht bekannt	Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Desorientiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Tonisch-klonische Bewegungen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus, erhöhter intrakranieller Druck
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen (verschwommenes Sehen)
Gelegentlich	Doppelsehen (Diplopie), Zunahme des intraokularen Drucks
Herzerkrankungen	
Häufig	Temporäre Tachykardie, Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20 % über den Ausgangswert ist häufig)
Selten	Arrhythmie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Selten	Hypotonie (insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und erhöhte Mucussekretion. Erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression (das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von Dosis und Geschwindigkeit der Injektion)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss (Hypersalivation)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Anormaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingte Leberschädigung*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Morbilliformer Hautausschlag, Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle

- ¹ Wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum angewendet wird, kann es in der Aufwachphase bei bis zu 30 % der Patienten zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.
- ² Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die Anwendung eines Benzodiazepins verringert werden.
- * Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmisbrauch.

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusionsbehandlung liegen nicht vor.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich sind wie bei Erwachsenen.

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

Die klinischen Symptome einer Überdosierung sind Krämpfe, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand.

Ein Atemstillstand ist durch assistierte oder kontrollierte Beatmung bis zum Wiedereinsetzen einer ausreichenden Spontanatmung zu behandeln. 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: Anästhetika, andere Allgemeinanästhetika,
ATC-Code: N01AX14

Mittel zur Narkosedurchführung, Anästhetikum mit analgetischer Wirkung.

Esketamin, das rechtsdrehende Isomer des Ketamin, ist ein chirales Cyclohexanonderivat mit starker analgetischer Wirkung. Gleichzeitig bewirkt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Diese erwünschten pharmakologischen Wirkungen werden in erster Linie auf die Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Esketamin zurückgeführt. Die analgetisch-anästhetische Wirksamkeit zwischen dem R- und S-Isomer liegt in einem Verhältnis von etwa 1:4. Die Wirksamkeit von Esketamin ist etwa zweimal so hoch wie die des racemischen Ketamin bei der gleichen Dosis.

Am Rückenmark und an peripheren Nerven wirkt Esketamin deutlich lokalanästhetisch.

Im EEG lassen sich unter einer Esketamin-Anästhesie die Anzeichen einer Dämpfung der bioelektrischen Großhirnrindenaktivität beobachten, insbesondere in den frontalen Arealen, und eine Aktivierung subkortikaler Strukturen lässt sich nachweisen. Der Muskeltonus ist erhalten oder gesteigert, sodass die Schutzreflexe im Allgemeinen nicht beeinträchtigt sind. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes ein, die durch adäquate künstliche Beatmung verhindert werden kann.

Aufgrund einer zentral sympathomimetischen 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 Anwendung von Esketamin wird eine mäßige Hyperventilation ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase beobachtet. An der Bronchialmuskulatur übt Esketamin eine relaxierende Wirkung aus.

Metabolismus, endokrine, 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 ($\pm$)-Ketamin. Somit kann man auf die pharmakokinetischen Erfahrungen mit dem ($\pm$)-Ketamin (im folgenden „Ketamin“ genannt) zurückgreifen. Die Pharmakokinetik von Ketamin ist linear.

Resorption

Ketamin flutet nach intravenöser Bolusgabe im Gehirn rasch an; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb 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 2-17 Minuten) resorbiert. Nach Gabe von 0,5 mg Ketamin/kg wurden nach einer Lag-time von weniger als 4 Minuten maximale Plasmakonzentrationen von 243 ng/ml (100-425 ng/ml) nach 22 Minuten (5-30 Minuten) gemessen.

Verteilung

Ketamin verteilt sich rasch in stark durchblutetem Gewebe (z. B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskel- und peripherem Gewebe, und Fett. Bei einer intravenösen Bolusdosis von 2,5 mg/kg dauert die Verteilungsphase von Ketamin beim Menschen rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10-15 Minuten, die mit der Dauer der anästhetischen Wirkung (rund 20 Minuten) verbunden ist. Nach einer intravenösen Bolusdosis von 1 mg/kg S-Ketamin beträgt die Plasmakonzentration von S-Ketamin etwa 2,6 µg/ml nach 1 Minute und 0,9 µg/ml nach 5 Minuten. Nach einer intramuskulären Dosis von 0,5 mg/kg S-Ketamin beträgt die maximale S-Ketamin-Konzentration etwa 0,14 µg/ml nach 25 Minuten.

Biotransformation

Ketamin wird in der Leber durch Demethylierung über das Cytochrom-P450-System zum signifikant weniger potenten Hauptmetaboliten Norketamin und anderen, letztendlich inaktiven Metaboliten abgebaut. Dabei ist in den humanen Lebermikrosomen das Enzym CYP3A4 primär verantwortlich für die Ketamin-N-Demethylierung zu Norketamin, die Enzyme CYP2B6 und CYP2C9 tragen dazu nur geringfügig bei. Die Metabolisierung erfolgt rasch und weitgehend quantitativ. Die metabolische Clearance beträgt 1 200-1 500 ml/min.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit für Ketamin liegt zwischen 79 Minuten (nach kontinuierlicher Infusion) und 186 Minuten (nach niedrigdosierter i.v. Gabe), für (±)-Norketamin wurden 240 Minuten gemessen. Nach vorliegenden vereinzelt Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlungen wesentlich ändern.

Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert. Nach Gabe von ³H-Ketamin fand man im 120-Stunden-Urin 91-97 % der Gesamtradioaktivität im Urin und nur 3 % in den Faeces wieder. Im 72-Stunden-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 (7-8 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 und 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 2 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

Toxikologie

Tierexperimentelle Studien (einschließlich Primaten) mit Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führen, zeigen, 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 präklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

a) Chronische Toxizität

Bei wiederholter i.v. Verabreichung über 13 Wochen an Ratten war das Körpergewicht der Tiere ab einer Dosis von 8 mg Esketamin/kg/Tag verringert. Zusätzlich traten ab dieser Dosierung eine erhöhte Atemfrequenz und Bauchlage mit anschließender verringerter Atemfrequenz und Ataxie auf. Außerdem war das Milzgewicht dosisabhängig verringert. Nach i.v. Injektion einer äquianästhetischen Ketamin-Racemat-Dosis (16 mg/kg/Tag) wurden ebenfalls alle oben beschriebenen toxischen Symptome beobachtet – allerdings ausgeprägter als nach Gabe von 8 mg/kg/Tag des S-Enantiomers.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aus den durchgeführten *In-vitro*- (AMES-Test, HGPRT-Test an V79-Zellen, Chromosenschäden an Humanlymphozyten) und *In-vivo*-Mutagenitätsstudien (Chromosomenanalyse am Knochenmark der Ratte) ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kanzerogenität von Esketamin liegen nicht vor.

c) Reproduktionstoxizität

In einer Peri-/Postnatalstudie an Ratten wurden die Muttertiere vom Tag der Konzeption bis zum 21. Tag der Laktation i.v. mit Esketamin (1,4 und 16 mg/kg/Tag) oder mit racemischem Ketamin (16 mg/kg/Tag) behandelt. Wie bei der oben erwähnten 13-Wochen-Studie wurden eine erhöhte Atemfrequenz, Bauchlage und Ataxie beobachtet, wobei diese Symptome bei gleicher Dosierung (16 mg/kg/Tag) des S-Enantiomeren und des Racemats vergleichbar waren. Die 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

Natriumchlorid
Salzsäure 36% (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Esketamin und Barbiturate dürfen zur Injektion nicht gemischt werden, da sie chemisch inkompatibel sind und es zur Ausfällung kommt.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °C und bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esketex 5 mg/ml

5 ml farblose Glas-Ampullen mit Sollbruchstelle (One-Point-Cut).

Die Ampullen sind mit einem türkisfarbenen Ring gekennzeichnet.

Esketex 25 mg/ml

2 ml oder 10 ml farblose Glas-Ampullen mit Sollbruchstelle (One-Point-Cut).

Die Ampullen sind mit zwei Farbringen gekennzeichnet: dem oberen – blauen Farbring und dem unteren – grünen Farbring.

Die Ampullen sind in einer Folienpackung aus Polyvinylchlorid verpackt.

Die Folienpackungen sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Esketex 5 mg/ml

5 oder 10 Ampullen zu 5 ml

Esketex 25 mg/ml

5 oder 10 Ampullen zu 2 ml

5 oder 10 Ampullen zu 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenteral angewendete Arzneimittel müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden, soweit die Lösung und das Behältnis dies zulassen. Verfärbte oder trübe Lösungen oder Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Das Arzneimittel muss unmittelbar nach Anbruch der Ampulle verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

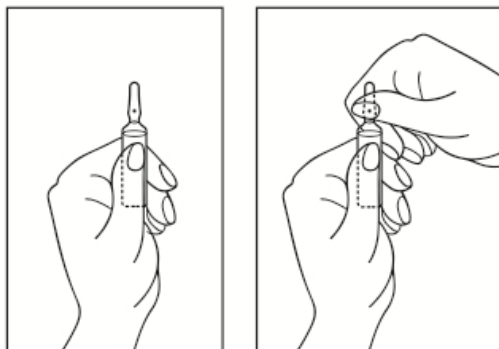
Esketex kann gemischt werden mit:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung

Nach Verdünnung auf 1 mg/ml und 2 mg/ml mit den oben genannten Lösungen ist Esketex chemisch und physikalisch stabil, wenn es mit PVC- und EVA-Infusionsbeuteln, PVC- und Polyethylenschläuchen sowie Polypropylen- und Polycarbonatspritzen in Kontakt kommt.

Anleitung zum Öffnen der Ampulle:

- 1) Drehen Sie die Ampulle, sodass der farbige Punkt nach oben zeigt. Wenn sich im oberen Teil der Ampulle Lösung befindet, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger an den oberen Teil der Ampulle, sodass die gesamte Lösung in den unteren Teil der Ampulle gelangt.
- 2) Benutzen Sie zum Öffnen beide Hände; während Sie den unteren Teil der Ampulle mit der einen Hand halten, brechen Sie mit der anderen Hand den oberen Teil der Ampulle in Richtung vom farbigen Punkt weg ab (siehe Abbildungen unten).



7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH
Thaerstraße 4a
47533 Kleve
Deutschland

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7006648.00.00
7006649.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29 November 2022

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig