

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketanest 5 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning
Ketanest 25 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ketanest 5 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

1 ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske inneholder 5 mg esketaminsom tilsvarer 5,77 mg esketaminhydroklorid.

1 ampulle med 5 ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske inneholder 25 mg esketaminsom tilsvarer 28,85 mg esketaminhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: 3,2 mg natrium per ml

Ketanest 25 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

1 ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske inneholder 25 mg esketaminsom tilsvarer 28,83 mg esketaminhydroklorid.

1 ampulle med 2 ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske inneholder 50 mg esketamin som tilsvarer 57,66 mg esketaminhydroklorid.

1 ampulle med 10 ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske inneholder 250 mg esketamin som tilsvarer 288,3 mg esketaminhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt: 1,2 mg natrium per ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

pH 3,0–5,0

Osmolalitet = 270–310 mosmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Innledning og vedlikehold av generell anestesi, som eneste anestetikum eller i kombinasjon med et annet anestetikum
- Anestesi og smertelindring (analgesi) under akuttmedisinsk behandling
- Supplering av regional eller lokal anestesi

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til sykehusbruk eller ved akuttmedisinsk behandling. Esketamin skal kun administreres av eller under tilsyn av en spesialist i anesthesiologi. Utstyr for opprettholdelse av vitale funksjoner må være tilgjengelig.

Hvis mulig skal bruk av esketamin følge vanlige retningslinjer vedrørende fasting; 4 til 6 timer før anestesi.

Selv om esketamin kun har en mindre effekt på de beskyttende refleksene i farynks og luftveiene, kan muligheten for aspirasjon av flytende eller faste materialer ikke utelukkes helt. Høye doser eller for hyppig intravenøs administrering kan forårsake respirasjonshemming.

Bruk av esketamin kan være assosiert med økt salivasjon som kan forebygges ved å gi pasienten atropin eller et annet antikolinergikum.

Esketamin gis ved sakte intravenøs eller intramuskulær injeksjon. Ved behov kan injeksjonen gjentas eller preparatet kan administreres ved infusjon.

Generell anestesi innledes ved å gi 0,5 til 1 mg/kg esketamin intravenøst eller 2 til 4 mg/kg intramuskulært.

Generell anestesi vedlikeholdes ved å injisere halvparten av den innledende dosen ved behov, vanligvis hvert 10. til 15. minutt.

Esketamin kan også administreres ved kontinuerlig infusjon av en dose på 0,5 til 3 mg/kg/t.

Dosereduksjon er påkrevd for pasienter med flere skader og pasienter i dårlig generell tilstand. For eksempel skal dosen reduseres for pasienter i sjokk. Som en retningslinje skal cirka halvparten av den normale dosen administreres.

For analgetisk supplerings av regional og lokal anestesi administreres 0,125 til 0,25 mg esketamin/kg/t ved intravenøs infusjon.

Hvis man vil oppnå analgesi under akuttmedisinsk behandling, administreres 0,25 til 0,5 mg esketamin/kg intramuskulært eller 0,125 til 0,25 mg/kg ved sakte intravenøs injeksjon.

Som med andre generelle anestesimidler vil den individuelle responsen på esketamin variere noe avhengig av dosen, administrasjonsmåten, pasientens alder og samtidig bruk av andre legemidler, slik at eksakt doseanbefaling ikke kan gis. Dosen bør titreres i henhold til pasientens behov.

Pediatrisk populasjon

Dosering av esketamin på tvers av undergrupper hos pediatriske pasienter med ulik alder, er ikke tilstrekkelig studert. Basert på den begrensede informasjonen som er tilgjengelig, forventes ikke dosering av pediatriske pasienter å skille seg vesentlig fra dosering hos voksne.

I pediatrisk kirurgi samt i akuttmedisin brukes esketamin for det meste alene; ved andre indikasjoner anbefales kombinasjon med hypnotika.

Administrasjonsmåte

For instruksjonervedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Pasienter der blodtrykksøkning eller økning i intrakranielt trykk utgjør en alvorlig risiko.

Som eneste anestesimiddel hos pasienter med manifeste iskemiske hjertesykdommer.

Eklampsi og preeklampsi.

I kombinasjon med xantinderivater og ergometrin.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Se pkt. 4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Esketamin må brukes med forsiktighet i følgende situasjoner:

- dekompensert hjertesvikt og ubehandlet hypertensjon
- ustabil angina pectoris
- forhøyet intrakranielt trykk og skader eller sykdommer i sentralnervesystemet, da økning i cerebrospinalt trykk er beskrevet i tilknytning til anestesi med ketamin
- i forbindelse med øyeundersøkelser eller øyekirurgi der intraokulært trykk ikke bør øke
- pasienter som er kronisk eller akutt påvirket av alkohol
- pasienter som har eller har hatt alvorlige psykiatriske lidelser
- utilstrekkelig behandlet hypertyreoidisme
- situasjoner som krever avslappet uteralt myometrium (f.eks. truende uterusruptur eller navlestrengprolaps)

Esketamin metaboliseres i leveren, og leverclearance er nødvendig for terminering av kliniske effekter. Det er rapportert om unormale leverfunksjonsprøver ved bruk av esketamin, særlig ved forlenget bruk (> 3 dager) eller rusmisbruk. En langvarigeffekt kan forekomme hos pasienter med cirrhose eller annen type nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon bør vurderes hos disse pasientene.

Ved høye doser og hyppig intravenøs injisering kan respirasjonshemming forekomme.

Da aspirasjon ikke kan utelukkes helt, og på grunn av muligheten for respirasjonshemming, må intubasjons- og ventilasjonsutstyr være tilgjengelig.

Økt salivasjon skal behandles profylaktisk med atropin.

Ved diagnostiske og terapeutiske inngrep i øvre luftveier kan hyperrefleksi og laryngospasmer forekomme, spesielt hos barn. Muskelrelaksantia og kontrollert ventilasjon kan derfor være nødvendig ved inngrep i farynks, larynks og bronkier.

Ved kirurgiske inngrep som kan innebære visceral smerte, er muskelrelaksasjon og supplerende analgesi (kontrollert ventilasjon og administrering av dinitrogenoksid/oksygen) indisert.

Ved anestesi av polikliniske pasienter må pasienten sendes hjem med ledsager og avstå fra inntak av alkohol de følgende 24 timene.

Langtidsbehandling

Tilfeller av cystitt, inkludert blødende cystitt, akutt nyreskade, hydronefrose og uretersykdommer, har blitt rapportert hos pasienter som får langtidsbehandling med racemisk ketamin (én måned til flere år), særlig i forbindelse med ketaminmisbruk. Lignende effekter kan også oppstå etter misbruk av esketamin. I tillegg har det også blitt rapportert om hepatotoksisitet hos pasienter ved langvarig bruk (> 3 dager).

Rusmiddelmisbruk og -avhengighet

Det er rapportert om bruk av racemisk ketamin som et rusmiddel. Rapporter antyder at racemisk ketamin gir en rekke symptomer, deriblant flashbacks, hallusinasjoner, dysfori, angst, insomni eller desorientering. Bivirkninger har også blitt rapportert: se «Langtidsbehandling». Lignende effekter kan derfor ikke utelukkes etter bruk av esketamin.

Avhengighet av og toleranse for esketamin kan utvikle seg hos personer som tidligere har vært misbrukere eller avhengige av rusmidler. Derfor skal esketamin forskrives og brukes med forsiktighet.

5 mg/ml:

Det må tas i betraktning at dette legemidlet inneholder 3,2 mg natrium per ml.

25 mg/ml:

Det må tas i betraktning at dette legemidlet inneholder 1,2 mg natrium per ml.

Risikoen for psykiske reaksjoner under oppvåkingsfasen etter anestesi (se også 4. 8) kan reduseres vesentlig ved samtidig administrering av et benzodiazepin.

4. 5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering er kontraindisert:

Konvulsjonsterskelen kan bli lavere ved bruk i kombinasjon med xantinderivater (f. eks. aminofyllin og teofyllin), og disse kombinasjonene skal unngås.

Dette preparatet skal ikke brukes i kombinasjon med ergometrin.

Samtidig administrering må gjøres med forsiktighet:

Sympatomimetika (både direkte og indirekte virkende), tyreoidhormoner og vasopressin kan forårsake økt blodtrykk og hjerterefrekvens, noe som må tas i betraktning ved administrering sammen med esketamin.

Ved kombinasjon med hypnotika, benzodiazepiner eller nevroleptika reduseres bivirkninger, men da forlenges også esketamineffektens varighet.

Anvendelse av barbiturater og opiat er samtidig med esketamin kan forlenge oppvåkingsfasen.

Diazepam er kjent for å øke halveringstiden til racemisk ketamin og forlenger stoffets farmakodynamiske effekter. Det kan derfor være nødvendig med dosejustering også for esketamin.

Administrering av esketamin potenserer den anestetiske effekten til halogenholdige hydrokarboner (f. eks. halotan, isofluran, desfluran og sevofluran), og det kan derfor være nødvendig å bruke lavere doser av hydrokarboner.

Effekten til ikke-depolariserende (f. eks. pankuron) og depolariserende (f. eks. suksameton) muskelrelaksantia kan bli forlenget grunnet bruk av esketamin.

Risikoen for hjerterytmier etter administrering av adrenalin kan øke ved samtidig administrering av esketamin og halogenholdige hydrokarboner.

Økt blodtrykk har blitt observert ved samtidig administrering av esketamin og vasopressin.

Legemidler som hemmer CYP3A4-aktivitet kan redusere leverclearance og øke konsentrasjon av CYP3A4-substrater som esketamin, i plasma. Samtidig administrering av esketamin med legemidler som hemmer CYP3A4-enzym, kan kreve en reduksjon av esketamindosen for å oppnå ønsket klinisk respons.

Legemidler som induserer CYP3A4-aktivitet kan øke leverclearance og redusere konsentrasjon av CYP3A4-substrater som esketamin, i plasma. Samtidig administrering av esketamin med legemidler som induserer CYP3A4-enzym, kan kreve en økning av esketamindosen for å oppnå ønsket klinisk respons.

4. 6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate data på bruk av esketamin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Bruk av esketamin må begrenses under graviditeten, og preparatet skal kun administreres etter overveing av hvorvidt potensielle fordeler for moren oppveier den mulige risikoen for barnet.

Esketamin passerer placentabarrieren og kan forårsake respirasjonshemming hos det nyfødte barnet dersom stoffet brukes under fødsel.

Amming

Esketamin skilles ut i morsmelk, men effekt på barnet virker usannsynlig ved bruk av terapeutiske doser.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effektene av esketamin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Behandling med esketamin kan resultere i nedsatt reaksjonsevne. Dette må tas i betraktning i forbindelse med situasjoner som krever skjerpet årvåkenhet, f. eks. under bilkjøring.

Pasienten må ikke kjøre bil eller betjene maskiner i minst 24 timer etter anestesi med esketamin.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger avhenger vanligvis av dosen og injeksjonshastigheten, og er spontant reversible. Bivirkninger i nervesystemet og psykiatriske bivirkninger (i sentralnervesystemet) er mer vanlige hvis esketamin gis som eneste anestetikum.

Bivirkningene ble kategorisert etter følgende frekvens:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ og $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ og $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	Kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Forstyrrelser i immunsystemet	
<i>Sjeldne</i>	Anafylaksi
Psykiatriske lidelser	
<i>Vanlige</i>	Oppvåkingsreaksjoner ¹ . Disse omfatter livaktige drømmer, deriblant mareritt, svimmelhet og motorisk rastløshet ² .
<i>Ikke kjent</i>	Hallusinasjoner, dysfori, angst og desorientering
Nevrologiske sykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	Toniske og kloniske bevegelser som kan ligne på konvulsjoner (pga. økt muskeltonus), og nystagmus
Øyesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Tåkesyn
<i>Mindre vanlige</i>	Diplopi, økt intraokulært trykk
Hjertesykdommer	
<i>Vanlige</i>	Forbigående takykardi, økt blodtrykk og hjerterefrekvens (ca. 20 % av utgangsnivå er vanlig).
<i>Sjeldne</i>	Arytmi, bradykardi
Karsykdommer	
<i>Sjeldne</i>	Hypotensjon (spesielt i forbindelse med

	kretsløpskollaps)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
<i>Vanlige</i>	Økt vaskulær motstand i det pulmonale kretsløpet og økt mucussekresjon. Økt oksygenforbruk, laryngospasme og forbigående respirasjonshemming. (Risikoen for respirasjonshemming avhenger vanligvis av dosen og injeksjonshastigheten.)
Gastrointestinale sykdommer	
<i>Vanlige</i>	Kvalme og oppkast, økt salivasjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	Unormale leverfunksjonsprøver Legemiddelindusert leverskade ³
Hud- og underhudssykdommer	
<i>Mindre vanlige</i>	Morbilliformt utslett og eksantem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Mindre vanlige</i>	Smerte og erytem på injeksjonsstedet

¹ Når esketamin brukes som eneste anestetikum, kan opptil 30 % av pasientene få doseavhengige bivirkninger under oppvåkningen.

² Insidensen av disse bivirkningene kan reduseres vesentlig ved samtidig administrering av en benzodiazepin.

³Forlenget bruk (> 3 dager) eller rusmisbruk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kliniske symptomer på overdosering er konvulsjoner, hjerterytmie og respirasjonsstopp. Respirasjonsstopp må behandles med assistert eller kontrollert ventilasjon inntil tilstrekkelig spontan respirasjon oppnås.

Konvulsjoner skal behandles med intravenøs administrering av diazepam. Hvis behandling med diazepam ikke resulterer i tilstrekkelig respons, anbefales administrering av fenytoin eller tiopental. Det finnes ingen kjent antidot på nåværende tidspunkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre generelle anestetika, ATC-kode:N01A X14

Virkningsmekanisme

Esketamin er et kiralt sykloheksanonderivat med analgetisk, og ved stigende doser anestetisk, effekt. Esketamin gir en såkalt dissosiativ anestesi. Esketamin interfererer med assosiasjonsbanene i hjernen og forårsaker på denne måten en katalapsilignende tilstand med bevisstløshet og amnesi.

Farmakodynamiske effekter

Ketaminracemat-komponentene inkluderer esketamin og R-ketamin. Den analgetiske effekten tilskrives hovedsakelig esketamins blokkering av N-metyl-D-aspartatreseptorer (NMDA-reseptorer). Det analgetisk-anestetiske potensforholdet mellom R- og S-isomerene er omtrent i størrelsesordenen 1:3.

Klinisk effekt og sikkerhet

Esketamin har en markant lokal anestetisk effekt på ryggmarg og perifere nerver.

Esketamin forårsaker ikke respirasjons- eller kretsløpshemming og har kun en marginal innvirkning på de beskyttende refleksene. Under anestesi med esketamin vil muskeltonus opprettholdes eller øke, og de beskyttende refleksene blir som regel ikke svekket. Konvulsjonsterskelen senkes ikke. Under spontan respirasjon finner det sted en økning i det intrakranielle trykket. Dette kan unngås ved adekvat lungeventilasjon.

Den sympatomimetiske effekten til esketamin fører til at blodtrykket og hjerterefrekvensen stiger, noe som resulterer i økt myokardielt oksygenforbruk og koronar blodgjennomstrømning. Esketamin har en negativ inotrop og antiarytmisk effekt på hjertet. Den perifere resistensen påvirkes nesten ikke grunnet motvirkende effekter.

Moderat hyperventilasjon kan observeres etter administrering av esketamin, men dette har ikke noen nevneverdig effekt på blodgassene.

Esketamin har en bronkodilaterende effekt som gjør at stoffet egner seg til bruk hos astmapasienter og under kunstig ventilasjon av pasienter med status asthmaticus.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det fins ingen eller kun små forskjeller i farmakokinetikken til esketamin og racemisk ($\pm$)-ketamin. Derfor kan det henvises til farmakokinetiske erfaringer med racemisk ketamin (nedenfor kalt "ketamin"). Farmakokinetikken til ketamin er lineær.

Absorpsjon

Ketamin absorberes hurtig etter intramuskulær administrering og har en biotilgjengelighet på ca. 90 %.

Distribusjon

Bindingsgraden i forhold til plasmaproteiner er ca. 50 %. Lipidløseligheten er høy.

Ketamin distribueres raskt i vev med høy perfusjon (f. eks. hjerte, lunge og hjerne) etterfulgt av muskelvev og perifert vev, og deretter fettvev. Med en intravenøs bolusdose på 2,5 mg/kg vil distribusjonsfasen for ketamin hos mennesker vare i cirka 45 minutter med en halveringstid på 10 til 15 minutter, og er assosiert med varigheten av anestetisk effekt (ca. 20 minutter).

Esketaminkonsentrasjonen i plasma er ca. 2,6 $\mu\text{g/ml}$ ved 1 minutt og 0,9 $\mu\text{g/ml}$ ved 5 minutter etter en intravenøs bolusdose på 1 mg/kg esketamin. Toppkonsentrasjoner av esketamin i plasma er ca. 0,14 $\mu\text{g/ml}$ ved 25 minutter etter en intramuskulær esketamindose på 0,5 mg/kg.

Biotransformasjon

Ketamin brytes ned i leveren via demetylering (via cytokrom P450-systemet) til den vesentlig mindre potente hovedmetabolitten norketamin og andre, etter hvert inaktive, metabolitter. CYP3A4-enzymet er det primære enzymet ansvarlig for ketamin N-demetylering til norketamin i humane levermikrosomer, med CYP2B6- og CYP2C9-enzymene som mindre bidragsyttere. Metabolismen er hurtig og hovedsakelig fullstendig. Metabolsk clearance ligger på 1200 til 1500 ml/min.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden for ketamin er mellom 79 minutter (etter kontinuerlig intravenøs infusjon) og 186 minutter (etter intravenøs lavdoseadministrering). 98 % av ketamin og dets metabolitter elimineres via nyrene og 2 % via feces, med kun en liten mengde som uendret substans. Totalt sett elimineres ca. 95 % i løpet av de første 24 timene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for esketamin med hensyn til gentoksisitet indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Publiserte data fra dyrestudier (inkludert primater) ved doser som gir lett til moderat anestesi viser at bruk av anestesimidler i perioder med rask hjernevekst eller synaptogenese fører til tap av celler i den utviklende hjernen. Dette kan være forbundet med langvarig kognitiv svikt. Klinisk relevans av disse prekliniske funnene er ikke klarlagt.

Komparative studier med esketamin og racemisk ketamin indikerer en lignende toksikologisk profil.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre(for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Esketamin er kjemisk uforlikelig med barbiturater, diazepam og doksapram på grunn av utfelling. Disse stoffene skal ikke administreres med samme sprøyte og kanyle. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

25 mg/ml:

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet oppløsning er vist i opptil 48 timer ved 25 °C for legemiddel blandet med dekstrose 5 % (glukose 50 mg/ml) eller saltoppløsning (natriumklorid 9 mg/ml).

Ut fra en mikrobiologisk vurdering bør fortynnet oppløsning brukes umiddelbart. Dersom ikke brukt umiddelbart vil oppbevaring av den bruksferdige oppløsningen være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller: glasstype I (Europeisk farmakopé – Ph. Eur.)

Pakningsstørrelser

5 mg/ml: 10 x 5 ml-ampuller; 10 x (10 x 5 ml-ampuller) med grønn ring
25 mg/ml: 10 x 2 ml-ampuller; 10 x (10 x 2 ml-ampuller) med rød ring
25 mg/ml: 1 x 10 ml; 5 x 10 ml-ampuller; 5 x (5 x 10 ml-ampuller) med en gul ring

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dersom oppløsningen og emballasjen tillater det, skal parenterale produkter inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom partikler observeres.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Esketamin kan blandes med glukose 50 mg/ml og natriumklorid 9 mg/ml.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/ml: 13-9422
25 mg/ml: 13-9423

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.08.2013
Dato for siste fornyelse: 18.06.2018

10. OPPDATERINGSDATO

29.04.2020