# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketanest® S 5 mg/ml - Ampullen
Ketanest® S 25 mg/ml - Ampullen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ketanest S 5 mg/ml - Ampullen

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

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Ketanest S 5 mg/ml Injektionslösung enthält 15,87 mg Natrium pro 5 ml Ampulle.

Ketanest S 25 mg/ml - Ampullen

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

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*

Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung enthält 2,36 mg Natrium pro 2 ml Ampulle.
Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung enthält 11,8 mg Natrium pro 10 ml Ampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Klare und farblose Injektionslösung
pH 3 - 4
Osmolalität: 270 - 310 Osmol/kg

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie ggf. in Kombination mit Hypnotika
- zur Ergänzung bei Regionalanästhesien
- zur Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin
- zur Behandlung des Status asthmaticus, wenn andere spezifische Maßnahmen nicht erfolgreich waren
- zur Analgesie bei künstlicher Beatmung (Intubation)

*Hinweis*
In der Kinderchirurgie sowie in der Notfallmedizin wird Esketamin meist nur allein verwendet; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Hypnotika empfohlen.

Ketanest S wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen in einem Alter von 0 bis 18 Jahren.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketamin darf als Narkotikum nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

**Dosierung**

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

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

Für die Verdünnung von Ketanest S können Glucoselösung 5 %, und 0,9 % NaCl Lösung verwendet werden.

**Zur Ergänzung einer Regionalanästhesie** werden nach Bedarf 0,125 - 0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde 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 - 0,5 (-1,5) mg Esketamin/kg KG pro Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe verabfolgt.

4 - 6 Wochen Behandlungsdauer sollten nicht überschritten werden.

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

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

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

**Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung**

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

**Kinder und Jugendliche**

Die Dosierung von Esketamin bei Subgruppen von pädiatrischen Patienten unterschiedlichen Alters wurde nicht ausreichend untersucht. Anhand der beschränkten vorliegenden Daten ist nicht zu erwarten, dass die Dosis bei Kindern und Jugendlichen sich wesentlich von jener bei Erwachsenen unterscheidet.

Zur Beachtung:

Bei chirurgischen Eingriffen bei pädiatrischen Patienten sowie in der Notfallmedizin wird Esketamin zumeist alleine verwendet; bei anderen Anwendungsgebieten wird eine Kombination mit einem Hypnotikum empfohlen.

**Art der Anwendung**

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung
Zur intravenösen Infusion nach Verdünnen

Die Anwendung von Ketanest S als Narkosemittel sollte frühestens 4 - 6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgen.

Esketamin wird langsam intravenös oder intramuskulär injiziert.

Verwendet werden darf nur eine klare und farblose Lösung.

### 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 oder ein gesteigerter Hirndruck 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)
- 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 Narkotikum nur durch einen in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Esketamin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

- bei Herzinsuffizienz und unbehandelter Hypertonie
- bei instabiler Angina pectoris
- bei gesteigertem Hirndruck 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
- an Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss
- an Patienten, die an schweren psychischen Störungen leiden/litten
- bei unzureichend behandelter Hyperthyreose
- in Situationen, die eine entspannte Gebärmuttermuskulatur erfordern, z. B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall

Esketamin wird über die Leber metabolisiert, und hepatische Clearance ist für die Beendigung der klinischen Effekte notwendig. Es wurde über abnormale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin berichtet, insbesondere bei längerer Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmissbrauch. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder anderen Formen von eingeschränkter Leberfunktion kann eine Verlängerung der Wirkungsdauer 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 i.v. 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 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.

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

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

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

Beim Einsatz von Esketamin beim Schockpatienten sind selbstverständlich die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, $O_2$-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist bei Verwendung 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 Erkrankung der Harnleiter berichtet, insbesondere bei Missbrauch von Ketamin. Vergleichbare Effekte 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 legen nahe, dass racemisches Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u. a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung. Es wurden auch Nebenwirkungen berichtet: siehe „Langzeitanwendung Vergleichbare Effekte können daher auch in Folge einer Behandlung mit Esketamin nicht ausgeschlossen werden. Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit (auch in der Anamnese) können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Esketamin entwickeln. Besondere Vorsicht ist daher sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung geboten.

Kinder und Jugendliche

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

**Angaben zu sonstigen Bestandteilen**

Ketanest S 5 mg/ml Injektionslösung enthält 15,87 mg Natrium pro 5 ml Ampulle, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung enthält 2,36 mg Natrium pro 2 ml Ampulle, entsprechend 0,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ketanest S 25 mg/ml Injektionslösung enthält 11,8 mg Natrium pro 10 ml Ampulle, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Gleichzeitige Gabe kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)**

In Kombination mit Xanthinderivaten (z. B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Absenkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Gabe ist daher zu vermeiden.

Esketamin darf nicht in Kombination mit Ergometrin verabreicht werden.

**Gleichzeitige Gabe mit Vorsicht**

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

In Kombination mit Sedativa, z. B. speziell Benzodiazepinen oder Neuroleptika, kommt es unter Anwendung von Esketamin zu einer Abschwächung der Nebenwirkungen, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer.

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

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 Gabe 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 Gabe von Adrenalin kann sich durch die gleichzeitige Anwendung von Esketamin und halogenierter Kohlenwasserstoffen erhöhen.

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

Arzneimittel, welche die CYP3A4-Aktivität hemmen, bewirken im Allgemeinen eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie z. B. Esketamin, führt.
Gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine Reduzierung der Esketamin-Dosierung erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.
Arzneimittel, welche die CYP3A4-Aktvität induzieren, bewirken im Allgemeinen einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie z. B. Esketamin, führt.
Gleichzeitige Verabreichung von Esketamin mit 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

Über eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bezüglich kognitiver Effekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Esketamin soll 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 angewandt wird.

Stillzeit

Esketamin geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei therapeutischen Dosierungen unwahrscheinlich. Trotzdem soll 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 soll, die besondere Wachsamkeit erfordern, wie z. B. die 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 soll der Patient nach Hause begleitet werden und auf den Konsum von Alkohol während der nächsten 24 Stunden verzichten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der Regel abhängig von Dosierung sowie Geschwindigkeit der Injektion und sind spontan reversibel. Das Auftreten von psychiatrischen und das zentrale Nervensystem betreffenden Nebenwirkungen ist häufiger, wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum verabreicht wird.

Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 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, auch unangenehmer Art, Schwindel und motorische Unruhe[2] |
| *Nicht bekannt* | Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Orientierungsstörung |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| *Gelegentlich* | Tonische und klonische Kontraktionen, die Krämpfen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus, Hirndrucksteigerung |
| **Augenerkrankungen** | |
| *Häufig* | Sehstörungen (verschwommenes Sehen) |
| *Gelegentlich* | Doppeltsehen (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 Gefäßwiderstandes 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* | Abnormaler Leberfunktionstest, arzneimittelinduzierte Leberschädigung* |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | |
| *Gelegentlich* | Morbilliforme Hautrötung, Exanthem |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| *Gelegentlich* | Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle |

[1] Wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum verabreicht wird, kann es bei bis zu 30 % der Patienten zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.

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

* Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmissbrauch

Hinweise auf Absetzphänomene bei Dauerinfusionsbehandlung liegen nicht vor.

**Kinder und Jugendliche**

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sollten ähnlich sein 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

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: Allgemeinanästhetika, Esketamin
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 Effekte werden in erster Linie auf die Blockade der NMDA-Rezeptoren durch Esketamin zurückgeführt.
Die analgetisch-anästhetische Wirksamkeit zwischen dem R und dem S Isomer liegt in einem Verhältnis von etwa 1:4. Die Wirksamkeit von Esketamin ist etwa zweimal so hoch als jene des racemischen Ketamin bei der gleichen 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 Druckes ein, die bei adäquater Beatmung ausbleibt.

Aufgrund einer zentralen 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 Gabe von Esketamin wird eine mäßige Hyperventilation ohne wesentliche Beeinträchtigung der Blutgase beobachtet. 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.

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 peripheralem Gewebe, und Fett. Bei einer intravenösen Bolusdosis von 2,5 mg/kg beträgt die Verteilungsphase von Ketamin beim Menschen um die 45 Minuten, mit einer Halbwertszeit von 10 - 15 Minuten, welches mit der Dauer des anästhetischen Effekts (um die 20 Minuten) assoziiert wird. 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 1200 - 1500 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 vereinzelten Befunden dürfte sich die Pharmakokinetik bei Dauerinfusionsbehandlungen wesentlich ändern.

Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert. Nach Gabe von $^{3}$H-Ketamin fand man im 120-h-Harn 91 - 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 - 8 Patienten pro Gruppe) wurden die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I (Norketamin) und II (Cyclohexenon-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 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

Untersuchungen an Tieren (einschließlich Primaten) in 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 nichtklinischen 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 erniedrigt. Zusätzlich traten ab dieser Dosierung erhöhte Atemfrequenz und Bauchlage mit anschließender verringerter Atemfrequenz und Ataxie auf. Außerdem war das Milzgewicht dosisabhängig erniedrigt. 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 Potential*

Aus den durchgeführten In-vitro- (AMES-Test, HGPRT-Test an V79-Zellen, Chromosomenschäden 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) bzw. mit racemischem Ketamin (16 mg/kg/Tag) behandelt. Wie bei der oben erwähnten 13-Wochen-Studie wurden 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 $F_1$-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergaben sich nicht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, 0,1N Salzsäure zur pH-Einstellung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Ketanest S und Barbiturate dürfen zur Injektion nicht gemischt werden, da sie chemisch unverträglich 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

3 Jahre
Für die gebrauchsfertige Lösung wurde eine chemisch-physikalische Stabilität von 48 Stunden bei Raumtemperatur (Nicht über 25°C lagern) nachgewiesen.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution bzw. Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Ketanest S 5 mg/ml - Ampullen*

Weißglasampullen (Glastyp I) mit Brechring
Packung, bestehend aus 10 Ampullen zu je 5 ml

*Ketanest S 25 mg/ml - Ampullen*

Weißglasampullen (Glastyp I) mit Brechring
Packung, bestehend aus 10 Ampullen zu je 2 ml
Bündelpackung, bestehend aus 5 Packungen mit jeweils 1 Ampulle zu je 10 ml
Bündelpackung, bestehend aus 25 Packungen mit jeweils 1 Ampulle zu je 10 ml

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Verdünnung von Ketanest S können Glucoselösung 5 % und 0,9 % NaCl Lösung verwendet werden.

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

Parenterale Arzneimittel sollten vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden, wann immer Lösung und Behältnis es erlauben.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Ketanest S 5 mg/ml - Ampullen: 1-22524
Ketanest S 25 mg/ml - Ampullen: 1-22525

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.04.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.04.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2021

## REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig