1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketamin Inresa 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in Ampullen
Esketamin Inresa 25 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esketamin Inresa 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in Ampullen
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 5 mg Esketamin als 5,77 mg Esketaminhydrochlorid.

1 Ampulle mit 2 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.
1 Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 25 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.
1 Ampulle mit 10 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,1 mg Natrium.

Esketamin Inresa 25 mg/ml Injektions-/Infusionslösung in Ampullen
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 25 mg Esketamin als 28,83 mg Esketaminhydrochlorid.

1 Ampulle mit 2 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.
1 Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 125 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.
1 Ampulle mit 10 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 250 mg Esketamin als Esketaminhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 1,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung
pH-Wert 3,5-4,5
Osmolalität: 275-320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esketamin Inresa wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren

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

Hinweis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketamin darf nur durch oder unter der Anleitung eines in der Anästhesie oder Notfallmedizin erfahrenen Arztes angewendet werden.
Da eine Aspiration nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, müssen Intubations- und Ventilationsgeräte verfügbar sein.

Dosierung

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

- 0,5-1 mg Esketamin/kg Körpergewicht (KG) i.v. oder
- 2-4 mg Esketamin/kg KG i.m.

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 angewendet werden.

Ergänzung einer Regionalanästhesie

- 0,125-0,25 mg Esketamin/kg KG pro Stunde als intravenöse Infusion

Analgesie bei künstlicher Beatmung
(intubierte Intensivpatienten)

- 0,25 mg Esketamin/kg KG als i.v. Bolus
- mit einer anschließenden Dauerinfusion von 0,2-0,5 (bis zu 1,5) mg Esketamin/kg KG pro Stunde bei gleichzeitiger Benzodiazepin-Gabe

Eine Behandlungsdauer von 4-6 Wochen soll nicht überschritten werden.

Analgesie in der Notfallmedizin

- 0,25-0,5 mg Esketamin/kg KG i.m. oder
- 0,125-0,25 mg Esketamin/kg KG langsam i.v.
- Zur Intubation im Status asthmaticus werden 0,5-1 mg Esketamin/kg KG intravenös, bei Bedarf bis 2,5 mg/kg KG injiziert.

Das Ansprechen auf Esketamin kann unterschiedlich sein, und zwar abhängig von Dosis, Art der Anwendung, Alter des Patienten und gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel. Die Dosis wird anhand der Erfordernisse des jeweiligen Patienten titriert.

Erhöhter Speichelfluss ist prophylaktisch mit Atropin oder einem anderen Parasympatholytikum zu behandeln (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das Risiko des Auftretens psychiatrischer Reaktionen während des Erwachens aus der Anästhesie kann in hohem Maße durch die Kombination mit einem Benzodiazepin verringert werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Nach Möglichkeit sollte die Anwendung von Esketamin als Anästhetikum nach 4- bis 6-stündigem Fasten entsprechend den üblichen Empfehlungen erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen der Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Mehrfachverletzung (Polytraume) und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

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

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 der bei Erwachsenen unterscheidet.

Art der Anwendung
Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung.
Esketamin Inresa kann als Injektion oder Infusion angewendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, für die ein erhöhter Blutdruck oder ein gesteigerter Hirndruck ein ernsthaftes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8)
- Alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen
- Durch Schwangerschaft verursachter Bluthochdruck mit Eiweißausscheidung über den Urin (Präeklampsie) und Krämpfen (Eklampsie)
- Kombination mit Xanthinderivaten, z.B. Aminophyllin, Theophyllin (siehe Abschnitt 4.5)
- Kombination mit Ergometrin (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Esketamin darf nur mit Vorsicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder unbehandelter Hypertonie
- bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten
- bei Patienten mit gesteigertem Hirndruck, außer unter angemessener Beatmung, und Verletzungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems, da ein Anstieg des zerebrospinalen Drucks unter der Anwendung von Esketamin beobachtet wurde
- bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (z.B. Glaukom), perforierenden Augenverletzungen sowie bei Augenuntersuchungen oder augenchirurgischen Eingriffen, bei denen der Augeninnendruck nicht steigen darf
- bei Patienten unter chronischem oder akutem Alkoholeinfluss
- bei Patienten, die an schweren psychischen Störungen leiden/litten
- bei Patienten mit unzureichend behandelter Hyperthyreose
- in Situationen, die eine entspannte Gebärmuttermuskulatur erfordern (z.B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall)

Esketamin wird über die Leber metabolisiert und die hepatische Clearance ist für die Beendigung der klinischen Wirkungen notwendig. Es wurde über anomale 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 Wirkdauer auftreten. Bei diesen Patienten ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Trotz weitgehend erhaltener Schutzreflexe des Rachens und Kehlkopfes 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.

Gesteigerte Speichelsekretion unter Esketamin ist vorbeugend mit Atropin zu behandeln.

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

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 die Anwendung eines Muskelrelaxans, zusätzliche Analgesie, kontrollierte Beatmung und Gabe von Distickstoffmonoxid/Sauerstoff angezeigt.

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

Das Risiko psychischer Reaktionen, die während des Erwachens aus der Anästhesie auftreten, kann in hohem Maße durch die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen verringert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Anwendung von Esketamin bei Schockpatienten sind die Grundprinzipien der Schocktherapie (Volumenauffüllung, O_2-Zufuhr) zu beachten. In schwersten Schockzuständen mit kaum oder überhaupt nicht messbarem Blutdruck ist besondere Vorsicht geboten.

<u>Langzeitanwendung</u>

Bei Patienten, die racemisches Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleiterstörungen berichtet. Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

<u>Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit</u>

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass racemisches Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie das Wiedererleben früherer Gefühlszustände („Flashbacks“), Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände, Schlaflosigkeit und Desorientiertheit. Nebenwirkungen wurden ebenfalls berichtet: siehe „Langzeitanwendung“. 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 Anwendung von Esketamin geboten.

<u>Kinder und Jugendliche</u>

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

- Bei der Kombination mit Xanthinderivaten (z.B. Aminophyllin, Theophyllin) tritt möglicherweise eine Senkung der Krampfschwelle ein. Eine gleichzeitige Gabe ist daher kontraindiziert.
- Esketamin darf nicht zusammen mit Ergometrin angewendet werden.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

- Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen und direkt oder indirekt wirkenden Sympathomimetika kann im Zusammenhang mit der Gabe von Esketamin zu arterieller Hypertonie und Tachykardie führen.
- 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 Wirkdauer.
- 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. Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch Gabe von Esketamin verstärkt, sodass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen ausreichend sein können.
- Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxantien (depolarisierender, z.B. Suxamethonium, oder nicht depolarisierender, z.B. Pancuronium) kann verlängert sein.
- Das Risiko bezüglich kardialer Arrhythmien nach der Gabe von Epinephrin (Adrenalin) kann sich durch die gleichzeitige Anwendung von Esketamin und halogenierten Kohlenwasserstoffen erhöhen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Esketamin und Vasopressin wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet.
- CYP3A4-Inhibitoren bewirken im Allgemeinen eine Herabsetzung der hepatischen Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Esketamin, führt. Die gleichzeitige Anwendung von Esketamin mit Arzneimitteln, die das Enzym CYP3A4 hemmen, kann eine Reduzierung der Esketamin-Dosierung erforderlich machen, um die erwünschte klinische Wirkung zu erzielen.

- CYP3A4-Induktoren bewirken im Allgemeinen einen Anstieg der hepatischen Clearance, was zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten, wie z.B. Esketamin, führt. Die gleichzeitige Anwendung 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
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung 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. Esketamin 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 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 soll Esketamin in der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Esketamin auf die Fertilität vor.

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

Esketamin kann das Reaktionsvermögen einschränken, was in Verbindung mit Situationen zu bedenken ist, die besondere Wachsamkeit erfordern, wie z.B. die Teilnahme am Straßenverkehr.

Nach einer Allgemeinanästhesie mit Esketamin darf der Patient mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, Maschinen bedienen oder in gefährlichen Situationen arbeiten.

Nach ambulanter Anästhesie sollte der Patient nach Hause begleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Häufigkeiten werden wie folgend definiert:

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

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Aufwachreaktionen[1], wie z.B. lebhafte Träume[6] Schwindel Motorische Unruhe[2]
	Nicht bekannt	Halluzinationen Dysphorie Angstzustände Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Tonische und klonische Kontraktionen[7] Nystagmus Erhöhter Hirndruck
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (verschwommenes Sehen)
	Gelegentlich	Diplopie Zunahme des intraokularen Drucks
Herzerkrankungen	Häufig	Temporäre Tachykardie[3]
	Selten	Arrhythmie Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Erhöhter Blutdruck[3]
	Selten	Hypotonie[8]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erhöhter Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf Erhöhte Mukussekretion Erhöhter Sauerstoffverbrauch Laryngospasmus Temporäre Atemdepression[4]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Hypersalivation
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Anormaler Leberfunktionstest Arzneimittelinduzierte Leberschädigung[5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Morbilliformer Hautausschlag Exanthem

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Dysurie[5] Zystitis[5] Verdickung der Harnblasenwand[5]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Hyperreflexie[9] Laryngospasmus[9]

1 Wenn Esketamin als alleiniges Anästhetikum angewendet 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 Anwendung eines Benzodiazepins verringert werden.
3 Ein Anstieg von 20% über den Ausgangswert ist häufig.
4 Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von Dosis und Geschwindigkeit der Injektion.
5 Bei länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) oder bei Arzneimittelmissbrauch
6 Auch unangenehmer Art
7 Können Krämpfen gleichen (durch erhöhten Muskeltonus)
8 Insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock
9 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.

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

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

Therapie
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

ATC-Code: N01AX14

Wirkmechanismus
Esketamin ist ein Anästhetikum mit analgetischen Eigenschaften.

Esketamin, das rechtsdrehende Isomer des Ketamins, ist ein chirales Cyclohexanderivat mit starken analgetischen Eigenschaften. 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 Wirksamkeit von Esketamin ist etwa zweimal so hoch wie die des racemischen Ketamins bei vergleichbarer Dosis.

Pharmakodynamische Wirkungen
Trotz der direkt negativ kardial inotropen Wirkung wirkt Ketamin dosisabhängig direkt anregend auf das ZNS mit gesteigertem Sympathikotonus. Dadurch führt Ketamin zu kardiovaskulären Wirkungen, die einer Stimulation des sympathischen Nervensystems gleichen (erhöhter Blutdruck und erhöhter Druck im Lungenkreislauf, Steigerung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens, der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffbedarfs). Der systemische Gefäßwiderstand und der linksventrikuläre enddiastolische Druck bleiben normalerweise unverändert.

Ketamin bewirkt keine signifikante Atemdepression, wenn es allein angewendet wird. Außerdem bleibt der Skelettmuskeltonus der oberen Atemwege erhalten, genau wie auch die Atemwegsreflexe.

Esketamin besitzt lokalanästhetische Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil des jeweiligen Isomers von Ketamin differiert nicht signifikant von dem der racemischen Mischung. Daher sind hier die Daten des racemischen Ketamins angeführt.

Resorption
Ketamin wird nach intramuskulärer Anwendung schnell resorbiert. Die erste Wirkung beginnt 1-5 Minuten nach der i.m.-Injektion. Die Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Anwendung beträgt etwa 90%.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Ketamin ist gering (10-30%).

Nach systemischer Resorption wird Ketamin rasch ins Gehirn und in anderes gut durchblutetes Gewebe verteilt. Als lipophiles Molekül, hat Ketamin ein beträchtliches Steady-State-Verteilungsvolumen (160-550 l/70 kg).

Ketamin passiert die Plazentaschranke.

Ketamin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation
Ketamin unterliegt einem extensiven oxidativen Metabolismus. Es wird zu Norketamin, 4-Hydroxyketamin und 6-Hydroxyketamin N-demethyliert.

Es wird angenommen, dass Norketamin der Hauptmetabolit beim Menschen ist (80%). Es ist ebenfalls pharmakologisch aktiv und wird weiter zu 6-Hydroxynorketamin metabolisiert. Norketamin kann im Plasma 2-3 min nach i.v. Bolusgabe von Ketamin nachgewiesen werden. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) ist nach 30-60 min erreicht. Aktuelle Studien haben allerdings ergeben, dass Norketamin rasch weiter metabolisiert wird und im Kreislauf nicht der Hauptmetabolit ist.

CYP3A4 ist das Enzym, welches prinzipiell für die N-Demethylierung des Ketamins in den humanen Lebermikrosomen verantwortlich ist. CYP2B6 und CYP2C9 sind an der N-Demethylierung im therapeutischen Konzentrationsbe-

reich des Ketamins weniger beteiligt. Wegen seinem oxidativen Metabolismus ist Ketamin anfällig für pharmakokinetische Wechselwirkungen, vor allem, wenn es oral angewendet wird.

Elimination
Die systemische Clearance beträgt 60-147 l/h/70 kg, was der Leberdurchblutung gleicht, womit die geringe orale Bioverfügbarkeit von Ketamin erklärt werden kann.

Metaboliten werden über die Galle und den Harn nach Glukuronisierung ausgeschieden; im Harn werden aber nur Spuren des Ausgangsstoffes gefunden.

Nach i.v. Bolusgabe zeigt Ketamin eine bi- oder tri-exponentielle Elimination.

Ketamin/Esketamin
In humanen Lebermikrosomen werden die beiden optischen Isomere des Ketamins ähnlich demethyliert. Beim Menschen wird R-Ketamin nach intravenöser Anwendung von S-Ketamin nicht gebildet, womit die fehlende Interkonversion bestätigt wird.

Die Eliminationshalbwertszeit von S-Ketamin erscheint etwas länger (4-7 h) als die des Razemats.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Veröffentlichte Untersuchungen an Tieren (einschließlich Primaten) in Dosierungen, die zu leichter bis mäßiger Anästhesie führten, 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 nicht-klinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

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

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.

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

Natriumchlorid
Salzsäure ca. 3,65% (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid 0,1 N (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Esketamin darf nicht mit Barbituraten und Diazepam in derselben Spritze oder Infusionslösung 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

36 Monate

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißglas (Typ I) OPC (one-point-cut) Ampullen mit 2 ml, 5 ml oder 10 ml Injektions-/Infusionslösung.

Packungen mit 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 oder 100 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Esketamin Inresa kann verdünnt werden mit

- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5%)
- Natriumchlorid-Injektionslösung 1,8 mg/ml (0,18%) und Glucose-Injektionslösung 40 mg/ml (4%) (Natriumchlorid 0,18% w/v und Glucose 4% w/v)
- Ringer-Injektionslösung
- Ringer-Lactat-Injektionslösung

Esketamin Inresa zeigte mit injizierbaren Lösungen mit folgenden Wirkstoffen keine Anzeichen von Inkompatibilität, wenn es für 48 Stunden bei 25 °C gelagert wurde und wenn als Lösungsmittel Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) verwendet wurde:

- Morphinhydrochlorid
- Oxycodonhydrochlorid
- Hydromorphonhydrochlorid

Nur klare und farblose Lösungen, die keinen Niederschlag enthalten, dürfen verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Restmengen sind zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstraße 18
79114 Freiburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200805.00.00

2200806.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. November 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Inresa Arzneimittel GmbH