1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esketamin Sintetica 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 5 mg Esketamin als 5,77 mg Esketaminhydrochlorid. 1 Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 25 mg Esketamin als 28,83 mg Esketaminhydrochlorid.
1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 100 mg Esketamin als 115.40 mg Esketaminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung Klare, farblose Lösung
pH-Wert 3,0 - 4,0
Osmolalität 270 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, als einziges Anästhetikum oder in Kombination mit Hypnotika.
- Ergänzung der Regional- oder Lokalanästhesie.
- Anästhesie und Schmerzlinderung (Analgesie) in der Notfallmedizin.
- Schmerzbekämpfung bei der künstlichen Beatmung (Intubation).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Esketamin darf nur durch einen Anästhesisten oder Notfallmediziner angewendet werden.
Esketamin ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.
Da eine Aspiration nicht vollständig ausgeschlossen werden kann und die Möglichkeit einer Atemdepression besteht, muss die Ausrüstung zur Intubation- und Beatmung zur Verfügung stehen.

Dosierung
Zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 0,5 bis 1 mg Esketamin/kg intravenös oder 2 bis 4 mg Esketamin/kg intramuskulär verabreicht. Zur Aufrechterhaltung wird bei Bedarf die halbe Initialdosis nachinjiziert, im Allgemeinen alle 10 bis 15 Minuten.

Alternativ zur Injektion kann Esketamin als Dauerinfusion in einer Dosis von 0,5 bis 3 mg Esketamin/kg pro Stunde verabreicht werden. Bei Mehrfachverletzungen (Polytrauma).und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein.

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

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 Benzodiazepingabe verabreicht.

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

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.

Erhöhter Speichelfluss sollte prophylaktisch mit Atropin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Das Risiko, dass während des Erwachens aus der Anästhesie psychische Reaktionen auftreten,

- kann in hohem Maße durch Komedikation mit einem Benzodiazepin verringert werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).
  Sofern möglich, sollte die Anwendung von Esketamin als Anästhetikum gemäß den üblichen Richtlinien nach 4- bis 6-stündigem Fasten vor der Anästhesie erfolgen.
  Im Falle einer Leberfunktionsstörung kann eine Dosisreduzierung erforderlich sein.
  In der Kinderchirurgie wie in der Notfallmedizin wird Esketamin in der Regel als Monotherapie eingesetzt; bei den anderen Indikationen wird die Kombination mit Hypnotika empfohlen.
  Die Dosierung von Esketamin in den verschiedenen Altersgruppen pädiatrischer Patienten ist nicht ausreichend untersucht. Auf Basis der verfügbaren Information ist nicht zu erwarten, dass die Dosierung in pädiatrischen Patienten wesentlich von der in Erwachsenen abweicht.
  Art der Anwendung
  Esketamin ist für die intravenöse oder intramuskuläre Anwendung bestimmt. Es kann langsam injiziert oder als Infusion verabreicht werden.

Zur Infusion kann entweder die unverdünnte Injektionslösung verwendet oder diese kann zuvor verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Esketamin Sintetica darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten, bei denen eine Erhöhung des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein ernsthaftes Risiko darstellt,
- bei schlecht eingestelltem oder nicht behandeltem Bluthochdruck (arterielle Hypertonie - systolischer / diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe),
- bei Eklampsie und Präeklampsie,
- bei Patienten mit Hyperthyreose (oder ungenügend behandelter Hyperthyreose),
- in Situationen, die ein entspanntes Muskelgewebe der Gebärmutter (Myometrium) erfordern (z.B. drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfall),
- als alleiniges Anästhetikum bei Patienten mit manifesten ischämischen Herzerkrankungen,
- in Kombination mit Xanthinderivaten (z.B. Aminophyllin oder Theophyllin) (die Krampfschwelle kann herabgesetzt werden),
- in Kombination mit Ergometrin.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Esketamin darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

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

Esketamin wird in der Leber verstoffwechselt, und für ein Abklingen der klinischen Wirkungen ist hepatische Clearance erforderlich. Es liegen Berichte über anormale Leberfunktionstests im Zusammenhang mit der Anwendung von Esketamin vor, insbesondere bei längerer Anwendung (> 3 Tage) oder bei Arzneimittelmissbrauch. Eine verlängerte Wirkdauer kann bei Patienten mit Zirrhose oder anderen Formen von Leberfunktionsstörung auftreten. Bei diesen Patienten sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Im Falle einer hohen Dosis und schnellen intravenösen Injektion kann Atemdepression auftreten. Erhöhter Speichelfluss sollte prophylaktisch mit Atropin behandelt werden.
Das Risiko, dass während des Erwachens aus der Anästhesie psychische Reaktionen auftreten, kann in hohem Maße durch Komedikation mit einem Benzodiazepin verringert werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei ambulanten Eingriffen muss bis zur Entlassung eine angemessene Überwachung des Patienten gewährleistet sein.
Der Patient sollte den Weg nach Hause in Begleitung antreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keinen Alkohol zu sich nehmen.

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

Bei chirurgischen Eingriffen mit viszeralen Schmerzen, sind Muskelrelaxation und zusätzliche Analgesie (kontrollierte Beatmung und Distickstoffmonoxid / Sauerstoff) angezeigt.

Bei Patienten mit Alkoholintoxikation ist bei Anwendung von Esketamin Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit bekannten schweren Angina pectoris-Anfällen in der Anamnese ist bei Anwendung von Esketamin Vorsicht geboten.

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

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.

Langzeitanwendung
Bei Patienten, die racemisches Ketamin als Langzeittherapie erhielten (1 Monat bis mehrere Jahre), wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, berichtet. Ähnliche Wirkungen können auch nach einem Arzneimittelmissbrauch mit Esketamin auftreten. Des Weiteren wurde bei Patienten nach längerer Anwendung (> 3 Tage) über Lebertoxizität berichtet.

Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit
Es gibt Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit racemischem Ketamin. Diese Berichte deuten darauf hin, dass der Missbrauch von Ketamin eine Vielzahl von Symptomen hervorruft, u.a. Flashbacks, Halluzinationen, Dysphorien, Angstzustände, Schlaflosigkeit oder Desorientierung. Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, und Falle von Lebertoxizität wurden ebenfalls nach Anwendung von racemischem Ketamin berichtet. Daher können ähnliche Wirkungen nach der therapeutischen Anwendung von Esketamin nicht ausgeschlossen werden. Eine Abhängigkeit von Esketamin kann bei Personen mit Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese auftreten. Daher sollte Esketamin, mit Vorsicht verordnet und nur unter ärztlicher Aufsicht 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

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:
In Kombination mit Xanthinderivaten (z.B. Aminophyllin oder Theophyllin) kann möglicherweise die Krampfschwelle herabgesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung muss vermieden werden.

Esketamin Sintetica darf nicht in Kombination mit Ergometrin angewendet werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vorsicht:
Direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika Schilddrüsenhormone und Vasopressin können bei gleichzeitiger Anwendung mit Esketamin zu einer Erhöhung des Blutdrucks (arterielle Hypertonie) und einer Beschleunigung der Herzfrequenz (Tachykardie) führen. Dies sollte bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Esketamin bedacht werden.

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

Barbiturate und Opiate können die Aufwachphase verlängern, wenn sie zusammen mit Esketamin angewendet werden.

Die anästhetische Wirkung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Isofluran, Desfluran, Sevofluran) wird durch die Anwendung von Esketamin verstärkt, so dass niedrigere Dosierungen von halogenierten Kohlenwasserstoffen erforderlich sein können.

Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien (depolarisierende oder nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien, z.B. Suxamethonium, Pancuronium) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Esketamin verlängert werden.

Diazepam erhöht bekanntermaßen die Halbwertszeit von racemischem Ketamin und verlängert dessen pharmakodynamische Wirkung. Daher können auch für Esketamin Dosisanpassungen erforderlich sein.

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

Arzneimittel, die die CYP3A4-Aktivität hemmen, vermindern im Allgemeinen die hepatische Clearance, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Arzneimitteln führt, die CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Esketamin. Die gleichzeitige Anwendung von Esketamin mit CYP3A4-Hemmern kann eine verringerte Dosierung von Esketamin erforderlich machen, um das gewünschte klinische Ergebnis zu erzielen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Die Aussagekraft der zurzeit vorliegenden tierexperimentellen Studien zur Reproduktion ist unzureichend, jedoch deuten die verfügbaren Daten nicht auf unerwünschte Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryo/fetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung hin.
Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Esketamin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass nach sorgfältiger Abwägung der Nutzen für die Mutter höher bewertet wird, als eine mögliche Gefahr für das Kind.

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

Stillzeit
Esketamin geht in die Muttermilch über, jedoch scheint eine Wirkung auf das Kind bei der Anwendung therapeutischer Dosierungen unwahrscheinlich.

Fertilität
Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Esketamin auf die menschliche Fertilität vor.

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

Die Behandlung mit Esketamin Sintetica kann das Reaktionsvermögen einschränken. Dies sollte in Verbindung mit Situationen bedacht werden, die besondere Wachsamkeit erfordern, wie z. B. das Führen von Fahrzeugen. Der Patient darf nach der Anwendung von Esketamin mindestens
24 Stunden lang kein Fahrzeug führen, Maschinen bedienen oder gefährliche Tätigkeiten ausüben. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben.

4.8 Nebenwirkungen

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

Psychiatrische und das Nervensystem betreffende Nebenwirkungen treten häufiger auf, wenn Esketamin als einziges Anästhetikum angewendet wird. Das Risiko einer psychischen Reaktion während des Erwachens aus der Anästhesie kann in hohem Maße durch die gleichzeitige Gabe eines Benzodiazepins verringert werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10) Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) Selten (≥ /10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaxie
Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen). Bei Patienten im Schockzustand kann es auch zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen.
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Aufwachreaktionen[1], wie lebhafte Träume, einschließlich Albträume, Schwindel und motorische Unruhe[2]
Nicht bekannt	Halluzinationen, Dysphorie, Angstzustände und Orientierungsstörung
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Tonisch-klonische Kontraktionen, die Krampfanfällen gleichen können (durch erhöhten Muskeltonus), Nystagmus.
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Doppeltsehen, Zunahme des intraokularen Drucks
Herzerkrankungen	
Sehr häufig	Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (ein Anstieg von 20 % über den Ausgangswert ist häufig)
Häufig	Temporäre Tachykardie
Selten	Arrhythmie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Selten	Hypotonie (insbesondere in Verbindung mit Kreislaufschock)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Vor allem, bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und zu einer Erhöhung der Mukussekretion. Erhöhter Sauerstoffverbrauch, Laryngospasmus und temporäre Atemdepression. (Das Risiko einer Atemdepression ist normalerweise abhängig von der Dosis und der Geschwindigkeit der Injektion).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit und Erbrechen, erhöhter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Anomaler Leberfunktionstest, arzneimittelbedingte Leberschädigung*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Morbilliforme Hautrötung und Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Schmerzen und Erythem an der Injektionsstelle
Verletzung. Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	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 adäquater Beatmung erforderlich sein. Unter nicht adäquater Beat-

	mung kommt es häufig zur Zunahme des Hirndrucks, zur Zunahme des intraokularen Drucks und zu erhöhtem Muskeltonus.

[1] Wenn Esketamin als einziges Anästhetikum angewendet wird, kann es bei bis zu 30 % der Patienten während des Erwachens zu dosisabhängigen Reaktionen kommen.
[2] Die Inzidenz dieser Ereignisse kann in hohem Maße durch die gleichzeitige Anwendung eines Benzodiazepins verringert werden.
*Bei längerer Anwendungsdauer (> 3 Tage) oder Arzneimittelmissbrauch.

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

4.9 Überdosierung

Oberhalb der 25-fachen üblichen anästhetischen Dosis ist mit lebensbedrohlichen Symptomen zu rechnen.
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 gewünschten Ergebnis führt, wird die Anwendung von Phenytoin oder Phenobarbital empfohlen.
Ein spezifisches Antidot ist bislang nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Allgemeinanästhetika ATC-Code: N01AX14

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

Das Ketamin-Racemat besteht aus den Enantiomeren Esketamin (S)-Ketamin und (R)-Ketamin. Der analgetische Effekt von Esketamin ist hauptsächlich auf die Blockade der N-Methyl-DAspartat (NMDA)-Rezeptoren zurückzuführen. Die analgetisch-anästhetische Potenz zwischen dem R- und S-Isomer entspricht etwa der Größenordnung 1:4. Die Potenz von Esketamin ist etwa doppelt so hoch wie die von racemischem (R)-(S)-Ketamin in 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 werden. Die Krampfschwelle wird nicht gesenkt. Unter Spontanatmung tritt eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks ein, die durch adäquate Beatmung vermieden werden kann.

Aufgrund einer sympathomimetischen Wirkung führt Esketamin zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, wodurch der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die Koronardurchblutung zunehmen. Esketaminhydrochlorid hat eine negativ inotrope und antiarrhythmische Wirkung auf das Herz. Der periphere Widerstand ändert sich aufgrund der gegensätzlichen Wirkungen kaum.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Ketamin verteilt sich nach intravenöser Bolusgabe schnell in stark durchblutetem Gewebe (z. B. Herz, Lunge und Gehirn), gefolgt von Muskeln und peripherem Gewebe und anschließend im Fettgewebe; die Spitzenkonzentrationen werden innerhalb von 1 Minute erreicht. Dabei finden sich ca. 6,5-fach höhere Konzentrationen im Hirngewebe als im Plasma. Ketamin passiert die Plazentaschranke. Es wird nach intramuskulärer Gabe in den M. deltoideus rasch (Resorptionshalbwertszeit: 2 bis 17 Minuten) resorbiert.
Nach einer intravenösen Bolusgabe von 2,5 mg/kg dauert die Verteilungsphase von Ketamin rund 45 Minuten bei einer Halbwertszeit von 10 bis 15 Minuten, was mit der Dauer der anästhetischen Wirkung (rund 20 Minuten) korreliert.
Nach einer intravenösen Bolusgabe von 1 mg/kg Esketamin liegen die Plasmakonzentrationen nach 1 Minute bei rund 2,6 µg/ml und nach 5 Minuten bei 0,9 µg/ml.
Nach einer intramuskulären Dosis von 0,5 mg/kg Esketamin liegt die Plasma-Esketamin-PeakKonzentration nach 25 Minuten bei rund 0,14 µg/ml.
Ketamin ist nach intramuskulärer Anwendung zu 93 % bioverfügbar. Es wird zu etwa 47 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Metabolisierung erfolgt rasch und nahezu vollständig. Die metabolische Clearance ist daher hoch und beträgt 1200 bis 1500 ml/min. Dabei entstehen durch N-Demethylierung (±)-Norketamin (über das Cytochrom-P-450-System) und durch Dehydratisierung ein (±)-Cyclohexenonderivat, die etwa 1/3 bis 1/10 bzw. 1/10 bis 1/100 der anästhetischen Wirkung von Ketamin haben. In menschlichen Lebermikrosomen ist das Enzym CYP3A4 das hauptsächlich für die NDemethylierung von Ketamin zu Norketamin verantwortliche Enzym, mit nur geringen Beiträgen der Enzyme CYP2B6 und CYP2C9.

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

Ketamin und seine Metaboliten werden vorwiegend renal ausgeschieden. Nach Gabe von ^{3}H-Ketamin fand man im 91 bis 97 % der Gesamtradioaktivität im 120-Stunden-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 Dehydronoketamin ausgeschieden.

Im Rahmen einer klinisch-therapeutischen Studie (7 bis 8 Patienten pro Gruppe) wurden die Plasmaspiegelverläufe der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I (Norketamin) und II (Cyclohexenon-Derivat) nach intravenöser Verabreichung von 2mg/kg Ketamin-Racemat, 1 mg/kg Esketamin bzw. 3 mg/kg (R)-Ketamin gemessen. In allen Fällen verliefen die Plasmaspiegelkurven der unveränderten Substanz sowie der Metaboliten I und II weitgehend parallel, d.h. ohne erkennbare pharmakokinetische Unterschiede. Ebenso waren die Ausscheidungsprofile in allen drei Gruppen vergleichbar.

In zwei 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 größerer totaler Clearance als (R)-Ketamin und Ketamin-Racemat auf, was eine verbesserte Steuerbarkeit in der klinischen Anwendung verspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

In Studien mit einmaliger und wiederholter intravenöser Verabreichung waren die toxischen Symptome auf übersteigerte pharmakodynamische Effekte von Esketamin zurückzuführen.

Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass racemisches (R)-(S)-Ketamin in juvenilen Tieren einen NMDA-Antagonist-induzierten neuronalen Zelltod (Apoptose) verursachen kann, wenn es in hohen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum angewendet wird. S-Ketamin belegt die gleiche pharmakologische Zielstruktur. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Anwendung am Menschen ist nicht bekannt.

Mutagenes und tumorinduzierendes 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 Studien zur Reproduktionstoxizität wurde in einer Peri-/Postnatal-Studie an Ratten in allen Dosisgruppen eine erhöhte postnatale Mortalität bis zum Tag 4 nach der Geburt festgestellt, was wahrscheinlich auf eine mangelnde Brutpflege durch die Muttertiere zurückzuführen ist.
Andere Reproduktionsparameter waren in keiner Dosisgruppe beeinträchtigt. Ebenso zeigte sich kein Einfluss auf die Eltern der F_1-Generation und deren Reproduktionsverhalten. Es ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Salzsäure 0,36 % (zur pH-Wert-Einstellung) Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität von gebrauchsfertigen Infusionslösungen, die mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung hergestellt wurden, wurde für 24 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 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen: Glas

10 Ampullen mit je 5 ml Injektions-/Infusionslösung.

Durchstechflaschen: Glasdurchstechflasche mit Brombutyl-Gummistopfen mit Aluminiumversiegelung und Flip-off-Schnappdeckel aus Kunststoff.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Injektions-/Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Parenterale Arzneimittel müssen vor der Anwendung immer einer Sichtprüfung unterzogen werden. Es darf nur eine klare und farblose Lösung verwendet werden.

Beim Verdünnen der Injektions-/Infusionslösung vor der Anwendung als Infusion: Esketamin kann mit Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) gemischt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
D-48155 Münster
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200276.00.00

1. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/

Datum der Erteilung der Zulassung:11. März 2019

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

:11 Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023